

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003755

International filing date: 04 March 2005 (04.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-344307
Filing date: 29 November 2004 (29.11.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 31 March 2005 (31.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

10.3.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日 2004年11月29日
Date of Application:

出願番号 特願2004-344307
Application Number:

[ST. 10/C] : [JP2004-344307]

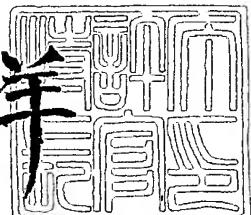
出願人 大正製薬株式会社
Applicant(s):

2005年 3月 7日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川

洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 00YA-P3775
【あて先】 特許庁長官殿
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 佐藤 正和
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 松永 結子
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 浅沼 肇
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 天田 英明
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 小網 武史
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 高山 哲男
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 蔡内 哲也
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 塩澤 史康
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 片貝 博典
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 梅宮 広樹
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 池田 明子
【特許出願人】
 【識別番号】 000002819
 【氏名又は名称】 大正製薬株式会社
 【代表者】 上原 明
【代理人】
 【識別番号】 100115406
 【弁理士】 佐鳥 宗一
 【氏名又は名称】 03-3985-1147
【選任した代理人】
 【識別番号】 100074114
 【弁理士】 北川 富造
 【氏名又は名称】

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551
【納付金額】 16,000円

【提出物件の目録】

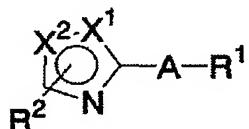
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0217520
【包括委任状番号】 9703058

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

式

【化1】



{式中、

X¹及びX²は相異なって硫黄原子又は炭素原子を示し、R¹はフェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、ヒドロキシ基、炭素原子数7～12個のフェニルアルコキシ基及び炭素原子数1～6個のアルキルアミノ基から選ばれる1～5個で置換されたフェニル基；

N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～7員の複素芳香環若しくは非芳香環と縮合したフェニル基；

ピリジル基；

キノリル基；

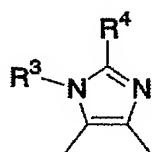
イソキノリル基；又は

N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～7員の複素芳香環と縮合したピリジル基を示し、

R²は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、炭素原子数1～6個のアルカノイル基又は炭素原子数1～5個のヒドロキシアルキル基を示し、

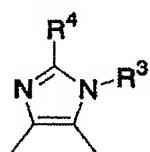
Aは式

【化2】



又は

【化3】

[式中、R³は

水素原子；

ヒドロキシ基；

炭素原子数1～6個のアルキル基又は

炭素原子数7～12個のフェニルアルキル基を示し、

R⁴は

フェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、カルバモイル基及びシアノ基から選ばれる1～5個で置換されたフェニル基；

水素原子；

炭素原子数1～12個のアルキル基；

炭素原子数 2 ~ 12 個のアルケニル基；
 炭素原子数 3 ~ 7 個のシクロアルキル基；
 炭素原子数 1 ~ 6 個のアルコキシ基、ヒドロキシ基、オキソ基、炭素原子数 8 ~ 12 個のアルコキシフェニルアルコキシ基、フタルイミドイル基、トルエンスルホニルオキシ基、又はモルホリノ基で置換された炭素原子数 1 ~ 12 個のアルキル基；
 オキソ基で置換された炭素原子数 3 ~ 9 個のシクロアルキル基；
 テトラヒドロピラニル基；
 4-ピペリジニル基；
 炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキル基又は t-ブトキシカルボニル基で置換されたピペリジニル基；
 シクロヘキサンスピロ-2'-(1,3-ジオキソラニル)基；
 式 $-Y^1-Z^1-NR^5-Z^2-Y^2-R^6$
 (式中、 Y^1 及び Y^2 は同一又は相異なって
 単結合又は
 炭素原子数 1 ~ 12 個のアルキレン基を示し、
 R^5 は
 水素原子
 炭素原子数 1 ~ 12 個のアルキル基を示し、
 Z^1 及び Z^2 は同一又は相異なって
 単結合；
 炭素原子数 1 ~ 7 個のアルキレン基；
 $-CO-$ ；
 $-CO_2-$ ；
 $-SO_2-$ 又は
 $-OCO-$ を示し、
 R^6 は
 炭素原子数 3 ~ 7 個のシクロアルキル基；
 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキル基；
 炭素原子数 2 ~ 6 個のアルケニル基；
 炭素原子数 2 ~ 6 個のアルキニル基；
 アミノ基；
 炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキル基、炭素原子数 3 ~ 7 個のシクロアルキル基
 、 t-ブトキシカルボニル基から選ばれる 1 ~ 2 個で置換されたアミノ基；
 ピペリジノ基；
 ピペリジニル基、
 炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキル基で置換されたピペリジニル基；
 ピロリジニル基；
 ピペラジニル基
 炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキル基で置換されたピペラジニル基；
 モルホリノ基；
 ヒドロキシ基；
 炭素原子数 1 ~ 6 個のアルコキシ基；
 ヒドロキシ基又は炭素原子数 1 ~ 6 個のアルコキシ基で置換された炭素原子
 数 1 ~ 6 個のアルコキシ基；
 テトラヒドロフラニル基；
 テトラヒドロピラニル基；
 水素原子；
 フェニル基；
 炭素原子数 1 ~ 4 個のアルコキシ基で置換されたフェニル基又は
 R^6 は当該式中の窒素原子と結合して環を形成する基を示す。) で示される

基又は

式 $-Y^3-CO-R^{41}$

(式中、 Y^3 は

単結合、

炭素原子数1～7個のアルキレン基を示し、

R^{41} は

ヒドロキシ基；

炭素原子数1～6個のアルコキシ基；

ピペリジノ基；

炭素原子数1～6個のアルキル基、モルホリノ炭素原子数2～6個のアルキル基、炭素原子数1～4個のアルキルアミノ炭素原子数2～6個のアルキル基で置換されたピペラジン-1-イル基；又は

モルホリノ基を示す。] で示される基を示す。]

で表されるチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項2】

R^2 が水素原子、ハロゲン原子又は炭素原子数1～6個のアルキル基である請求項1に記載のチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項3】

R^2 が炭素原子数1～6個のアルキル基である請求項1に記載のチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項4】

R^2 がメチル基である請求項1に記載のチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか1項に記載のチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするALK5阻害剤。

【請求項6】

糸球体腎炎、糖尿病性腎症、肝線維化症、肝硬変、肺線維化症、増殖性硝子体網膜症、脱毛症治療剤又は育毛剤である請求項5に記載のALK5阻害剤。

【請求項7】

外用剤である請求項5又は6に記載のALK5阻害剤。

【請求項8】

ALK5阻害剤を有効成分とする毛包細胞増殖促進剤。

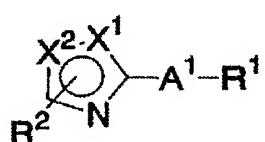
【請求項9】

ALK5阻害剤を有効成分とする発毛剤又は育毛剤。

【請求項10】

式

【化4】



式中、

X^1 及び X^2 は相異なって硫黄原子又は炭素原子を示し、

R^1 はフェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、ヒドロキシ基、炭素原子数7～12個のフェニルアルコキシ基及び炭素原子数1～6個のアルキルアミノ基から選ばれる1～5個で置換されたフェニル基；

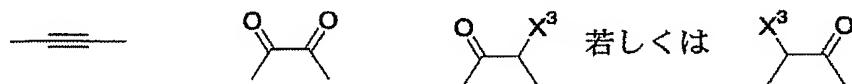
N 、 O 及び S から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～7員の複素芳香環若しくは非芳香環と縮合したフェニル基；

ピリジル基；
 キノリル基；
 イソキノリル基；又は
 N, O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～7員の複素芳香環と
 縮合したピリジル基を示し、

R²は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個
 のアルコキシ基、炭素原子数1～6個のアルカノイル基又は炭素原子数1～5個のヒドロ
 キシアルキル基を示し、

A¹は式

【化5】



(式中、X³は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基を示す。) で
 示される基を示す。] で表されるチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。

【書類名】明細書

【発明の名称】チアゾール誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、TGF- β のI型受容体であるactivin receptor-like kinase 5 (ALK5)の阻害作用を有する化合物に関するものである。またALK5の機能阻害物質を有効成分とする毛包細胞増殖促進剤、発毛剤及び育毛剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

Transforming growth factor- β (TGF- β)は、activin, BMPなどと共にTGF- β スーパー・ファミリーに属する分子である。TGF- β からのシグナルを細胞内に伝達する受容体は、I型及びII型の2種類があり、共に細胞内にセリン/スレオニンカイネース領域を有する。TGF- β が受容体に結合すると、II型受容体がI型受容体をリン酸化し、その結果I型受容体が活性化され、Smad2/3経路又はTAB1/TAK1経路を介して核へシグナルが伝達される。

TGF- β は極めて多様な生理作用を有することが明らかにされているが、そのひとつとして、細胞外マトリックス構成蛋白質の産生促進と分解抑制を介して、細胞外マトリックスを組織に蓄積させる作用を有することがよく知られている（非特許文献1）。このため、TGF- β の持続的な産生亢進やシグナル伝達系の活性化が、多くの線維化疾患を引き起こす原因となっている。例えば、腎臓においては、糸球体腎炎、糖尿病性腎症などの腎疾患における腎間質の線維化や糸球体硬化にTGF- β が深く関与していることが（非特許文献2及び3）、また肝臓においては、TGF- β が非実質細胞の細胞外マトリックスの産生を促し、肝線維化症、肝硬変の発症に関与することが示されている（非特許文献4）。その他にも、肺線維化症、増殖性硝子体網膜症など、多数の線維化を伴う難病の病因として、TGF- β の機能亢進による細胞外マトリックスの蓄積が挙げられる。

ALK5の阻害剤はTGF- β /Smadシグナルを遮断することによってTGF- β によって惹起される細胞外マトリックスの蓄積を抑制することが報告されており（非特許文献5）、腎、肝、肺などの線維化に伴う様々な疾患に対する治療又は予防のための医薬品として有用であると考えられる。

【0003】

一方、TGF- β は、上皮細胞、血管内皮細胞、血球細胞、リンパ球など多くの細胞に対して、強力な増殖抑制作用を示すことが知られている（非特許文献6）。毛包においては、TGF- β の発現亢進により毛包細胞の増殖抑制/アポトーシスが誘導され、毛周期が成長期から休止期に移行することが報告されており、TGF- β が脱毛症の進展に深く関与していることが明らかにされてきた（非特許文献7及び8）。

【0004】

しかしながら、毛包細胞の増殖抑制/アポトーシスに、TGF- β 受容体からのどのシグナル伝達経路が主要に関与するかは十分に解明されておらず、ALK5阻害剤によるTGF- β /Smadシグナルの遮断に基づく脱毛症の予防/治療効果については、未だ報告がない。

【0005】

また、TGF- β のI型受容体であるactivin receptor-like kinase 5 (ALK5)の阻害作用を有する物質としては、特許文献1～5等に記載されているが、本発明のチアゾリルイミダゾール化合物は知られていない。

また本発明の化合物と類似した構造を有するイミダゾール化合物は特許文献6～12等により公知であるが、これらの化合物についてはactivin receptor-like kinase 5 (ALK5)の阻害作用は報告されていない。

【0006】

【非特許文献1】Massague, Ann Rev Cell Biol 6, 597-641 (1990)

【非特許文献2】Okudaら, J Clin Invest 86, 453-462 (1990)

【非特許文献3】Borderら, Nature 346, 371-374 (1990)

【非特許文献4】Barnardら, Biochim Biophys Acta 1032, 79-87 (1990)

【非特許文献 5】 Grygielko ら, ASN 2002 F-FC022
 【非特許文献 6】 Soma ら, J Invest Dermatol 111, 948-954 (1998)
 【非特許文献 7】 Foitzik ら, FASEB J 14, 752-760 (2000)
 【特許文献 1】 国際特許公開 W000/61576 号明細書
 【特許文献 2】 国際特許公開 W001/72737 号明細書
 【特許文献 3】 国際特許公開 W001/62756 号明細書
 【特許文献 4】 国際特許公開 W002/40468 号明細書
 【特許文献 5】 国際特許公開 W003/87304 号明細書
 【特許文献 6】 国際特許公開 W099/03837 号明細書
 【特許文献 7】 国際特許公開 W096/03387 号明細書
 【特許文献 8】 国際特許公開 W003/62215 号明細書
 【特許文献 9】 国際特許公開 W001/85723 号明細書
 【特許文献 10】 国際特許公開 W001/44203 号明細書
 【特許文献 11】 日本特許公開 JP2001163861 号明細書
 【特許文献 12】 日本特許公開 JP07112975 号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、TGF- β の I 型受容体である ALK 5 を阻害する物質の提供及び新規な作用に基づく発毛剤又は育毛剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

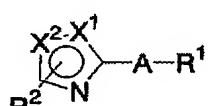
本発明者らは、課題を解決するために種々検討した結果、ALK 5 阻害剤が TGF- β による毛包細胞の増殖抑制を阻害することを見出し、また、ある種の新規な化合物群が ALK 5 を阻害すること及び該化合物群を製造するための中間体を見出し本発明を完成した。

【0009】

すなわち本発明は、下記式 (I)

【0010】

【化1】



(I)

【0011】

X¹ 及び X² は相異なって硫黄原子又は炭素原子を示し、

R¹ はフェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキル基、炭素原子数 1 ~ 6 個のアルコキシ基、ヒドロキシ基、炭素原子数 7 ~ 12 個のフェニルアルコキシ基及び炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキルアミノ基から選ばれる 1 ~ 5 個で置換されたフェニル基；

N, O 及び S から選ばれるヘテロ原子を少なくとも 1 個含む 5 ~ 7 個の複素芳香環若しくは非芳香環と縮合したフェニル基；

ピリジル基；

キノリル基；

イソキノリル基；又は

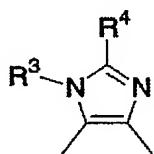
N, O 及び S から選ばれるヘテロ原子を少なくとも 1 個含む 5 ~ 7 個の複素芳香環と縮合したピリジル基を示し、

R² は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキル基、炭素原子数 1 ~ 6 個のアルコキシ基、炭素原子数 1 ~ 6 個のアルカノイル基又は炭素原子数 1 ~ 5 個のヒドロキシアルキル基を示し、

Aは式

【0012】

【化2】

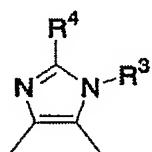


【0013】

又は

【0014】

【化3】



【0015】

[式中、R3は

水素原子；

ヒドロキシ基；

炭素原子数1～6個のアルキル基又は

炭素原子数7～12個のフェニルアルキル基を示し、

R4は

フェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、カルバモイル基及びシアノ基から選ばれる1～5個で置換されたフェニル基；

水素原子；

炭素原子数1～12個のアルキル基；

炭素原子数2～12個のアルケニル基；

炭素原子数3～7個のシクロアルキル基；

炭素原子数1～6個のアルコキシ基、ヒドロキシ基、オキソ基、炭素原子数8～12個のアルコキシフェニルアルコキシ基、フタルイミドイル基、トルエンスルホニルオキシ基、又はモルホリノ基で置換された炭素原子数1～12個のアルキル基；

オキソ基で置換された炭素原子数3～9個のシクロアルキル基；

テトラヒドロピラニル基；

4-ピペリジニル基；

炭素原子数1～6個のアルキル基又はt-ブトキシカルボニル基で置換されたピペリジニル基；

シクロヘキサンスピロ-2'-(1,3-ジオキソラニル)基；

式 -Y¹-Z¹-NR⁵-Z²-Y²-R⁶(式中、Y¹及びY²は同一又は相異なって

単結合又は

炭素原子数1～12個のアルキレン基を示し、

R⁵は

水素原子

炭素原子数1～12個のアルキル基を示し、

Z¹及びZ²は同一又は相異なって

単結合；

炭素原子数1～7個のアルキレン基；

—CO—；

—CO₂—；

—SO₂—又は

—OCO—を示し、

R⁶は

炭素原子数3～7個のシクロアルキル基；

1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基；

炭素原子数2～6個のアルケニル基；

炭素原子数2～6個のアルキニル基；

アミノ基；

炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数3～7個のシクロアルキル基

、t-ブトキシカルボニル基から選ばれる1～2個で置換されたアミノ基；

ピペリジノ基；

ピペリジニル基、

炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されたピペリジニル基；

ピロリジニル基；

ピペラジニル基

炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されたピペラジニル基；

モルホリノ基；

ヒドロキシ基；

炭素原子数1～6個のアルコキシ基；

ヒドロキシ基又は炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換された炭素原子数1～6個のアルコキシ基；

テトラヒドロフラニル基；

テトラヒドロピラニル基；

水素原子；

フェニル基；

炭素原子数1～4個のアルコキシ基で置換されたフェニル基又は

R⁶は当該式中の窒素原子と結合して環を形成する基を示す。)で示される

基又は

式 —Y³—CO—R⁴¹

(式中、Y³は

単結合、

炭素原子数1～7個のアルキレン基を示し、

R⁴¹は

ヒドロキシ基；

炭素原子数1～6個のアルコキシ基；

ピペリジノ基；

炭素原子数1～6個のアルキル基、モルホリノ炭素原子数2～6個のアルキル基、炭素原子数1～4個のアルキルアミノ炭素原子数2～6個のアルキル基で置換されたピペラジン-1-イル基；又は

モルホリノ基を示す。]で示される基を示す。]

で表されるチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩である。

【0016】

また、他の本発明は、前記チアゾリルイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするALK5阻害剤である。

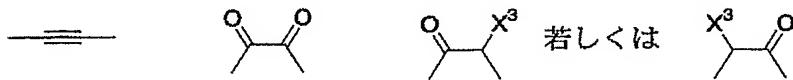
また、他の本発明は、TGF- β 受容体のシグナル伝達に関するALK5の機能を阻害する物質を有効成分とする育毛剤であり、従来の育毛剤の作用機序とは異なる、全く新しい概念のものである。

【0017】

また、他の本発明は、前記式（I）においてAに相当する部分が下記式

【0018】

【化4】



【0019】

（式中、 X^3 は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基を示す。）で示される基を示す。]で表される基である、式（I）の化合物を製造するための中間体である。

【0020】

好ましい本発明に係る化合物は、 R^2 が水素原子、ハロゲン原子又は炭素原子数1～6個のアルキル基である化合物であり、より好ましくは炭素原子数1～6個のアルキル基である化合物であり、更に好ましくはメチル基である化合物である。

【0021】

本明細書において用いられる「育毛剤」という用語は、発毛誘導、毛成長促進、脱毛予防などの目的で使用される医薬品又は医薬部外品を意味しているが、この用語は最も広義に解釈する必要があり、いかなる意味においても限定的に使用してはならない。本発明の育毛剤を医薬として用いる場合、適用対象としては、例えば円形脱毛症や男性型脱毛症の改善あるいは予防などを挙げることができるが、本発明の育毛剤の適用対象はこれらに限定されることはない。

本発明においては、ALK5の機能を阻害する物質が、毛包細胞の機能低下の改善剤又は予防剤となることを示している。

【0022】

ALK5の機能を阻害する物質とは、TGF- β 受容体からのシグナル伝達に際して、Smad2及びSmad3がリン酸化されることを抑制する物質であり、例えば、本発明の請求項1～4に記載されている化合物等を上げることができる。かかる作用機序により、毛髪ケラチンの產生細胞である毛包細胞に対するTGF- β の増殖抑制作用を完全に阻害することができるため、これまでの育毛剤では効果が得られなかった症状にも有効であることが予想される。

さらに他の作用点を有する発毛剤、育毛剤との組み合わせにより相乗的な効果を期待できる。

【0023】

本発明の育毛剤は、それぞれの物質に基づき、種々の投与量及び投与形態で投与することができるが、投与を継続する必要性から、塗布、あるいは経口投与することができる。投与量は、一概には数値化できないが、例えば、化合物1～202においては、投与量は、0.0001～10重量%、好ましくは0.001～5重量%、更に好ましくは0.001～1重量%程度を、ローション剤、軟膏剤又はゲル剤として塗布投与により、あるいは1～100mg/kg程度を、散剤、錠剤又はカプセル剤として経口投与により投与する必要があると考えられる。尚、これらの製剤化は、通常の製剤化技術を使用することができる。

本発明の育毛剤の形態は特に限定されるものではないが、外用での使用では、ALK5阻害剤、例えば化合物1～202を有効成分とする育毛剤は水溶性組成物の形態で提供されることが好ましい。このような水溶性組成物の製造には、一般的には、医薬品、医薬部外品又は化粧品の製造に用いられる各種の添加物（保湿剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、香料、色剤等）を用いることができる。本発明の育毛剤は、例えばヘアトニック、ヘアオイル、ヘアムース、ゲルなどの調髪用組成物、シャンプー、リンスなどの洗髪用組成物、或いは軟膏などとして提供することが可能である。

【0024】

本発明の育毛剤を液剤とする場合には、ALK5阻害剤、例えば化合物1～202を精

製水、リン酸緩衝液等の適当な緩衝液、生理的食塩水、リンガー溶液、ロック溶液等の生理的塩類溶液、エタノール、グリセリン及び慣用される界面活性剤等と適当に組み合わせた滅菌された水溶液、非水溶液、懸濁液、リポソーム又はエマルジョンとして調製され、頭皮用液状製剤として局所的に投与される。またその際、液状製剤を直接頭皮に塗布してもよく、スプレー等の射出ノズルを用いて塗布してもよい。

【0025】

本発明の育毛剤を半固体製剤とする場合には、ALK5阻害剤、例えば化合物1～202を脂肪、脂肪油、ラノリン、ワセリン、パラフィン、蠟、硬膏剤、樹脂、プラスチック、グリコール類、高級アルコール、グリセリン、水、乳化剤、懸濁化剤等と混和して軟膏、クリーム等の外用として局所投与できる。

【0026】

本発明の育毛剤を固体製剤とする場合には、ALK5阻害剤、例えば化合物1～202を適当な添加剤と適宜混合して散剤、粉剤等の外用剤とするか、又は溶剤に用時溶解又は懸濁して頭皮に塗布するための固体製剤とすることができる。

【0027】

また、経口での使用では、ALK5阻害剤、例えば化合物1～202を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤など）、希釈剤、溶解補助剤などと配合して得られる医薬組成物を、通常の方法に従って製剤して得られる錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤などの形態で提供されることが望ましい。

【0028】

本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

炭素原子数1～6個のアルキル基とは炭素原子1～6個を有する直鎖又は分岐鎖状の飽和アルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、n-ヘキシル基などを挙げることができる。

【0029】

炭素原子数1～6個のアルコキシ基とは炭素原子1～6個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキルオキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などを挙げることができる。

【0030】

炭素原子数7～12個のフェニルアルコキシ基とは炭素原子7～12個を有するフェニルアルコキシ基を意味し、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基などが挙げられる。

炭素原子数1～6個のアルキルアミノ基とは、炭素原子数1～6個を有する直鎖又は分岐鎖状のモノ又はジアルキルアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基などを挙げることができる。

【0031】

N, O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～7員の複素芳香環若しくは複素非芳香環と縮合したフェニル基とは、例えばベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾ[1,3]ジオキソリル基などを挙げることができる。

【0032】

N, O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～7員の複素芳香環と縮合したピリジル基とは、例えばピラゾロピリジル基、イミダゾピリジル基、トリアゾロピリジル基などを挙げることができる。

【0033】

炭素原子数1～6個のアルカノイル基とは、炭素原子数1～6個を有する直鎖又は分岐

鎖状のアルカノイル基を意味し、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ヘキサノイル基、ピバロイル基などを挙げることができる。

炭素原子数1～5個のヒドロキシアルキル基とは、炭素原子数1～5個を有する直鎖又は分岐鎖状のヒドロキシアルキル基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基などが挙げられる。

【0034】

炭素原子数7～12個のフェニルアルキル基とは炭素原子7～12個を有するフェニルアルキル基を意味し、例えばベンジル基、フェネチル基などが挙げられる。

炭素原子数1～12個のアルキル基とは炭素原子1～12個を有する直鎖又は分岐鎖状の飽和のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、n-ブロピル基、イソブロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルブロピル基、n-ヘキシル基、n-ドデシル基などを挙げることができる。

【0035】

炭素原子数2～12個のアルケニル基とは炭素原子2～12個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-ブロペニル基、アリル基、イソブロペニル基、ブテニル基、イソブチレニル基、ヘキセニル基、ドデケニル基などが挙げられる。

炭素原子数3～7個のシクロアルキル基とは炭素原子3～7個を有するシクロアルキル基を意味し、それらはシクロブロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを挙げることができる。

炭素原子数8～12個のアルコキシフェニルアルコキシ基とは、アルコキシ基がベンゼン環に置換し、炭素原子の総数が8～12個であるフェニルアルコキシ基を意味し、4-メトキシベンジルオキシ基、4-メトキシフェネチルオキシ基などが挙げられる。

【0036】

オキソ基で置換された炭素原子数3～9個のシクロアルキル基とは、オキソ基が炭素原子3～9個を有するシクロアルキル基の環上で置換している基を意味し、例えば4-オキソシクロヘキシルなどを挙げることができる。

【0037】

テトラヒドロピラニル基とは、2-テトラヒドロピラニル基、3-テトラヒドロピラニル基、4-テトラヒドロピラニル基を挙げることができる。

【0038】

炭素原子数1～12個のアルキレン基とは炭素原子1～12個を有する直鎖又は分岐鎖状の飽和又は不飽和のアルキレン基を意味し、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ドデカメチレン基、エチレニレン基、プロペニレン基、などを挙げることができる。

炭素原子数1～7個のアルキレン基とは炭素原子1～7個を有する直鎖又は分岐鎖状の飽和又は不飽和のアルキレン基を意味し、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、エチレニレン基、プロペニレン基などを挙げることができる。

【0039】

炭素原子数2～6個のアルケニル基とは炭素原子2～6個を有する直鎖又は分岐鎖状でアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-ブロペニル基、アリル基、イソブロペニル基、ブテニル基、イソブチレニル基、ヘキセニル基、などが挙げられる。

【0040】

炭素原子数2～6個のアルキニル基とは炭素原子2～6個を有する直鎖又は分岐鎖状でアルキニル基を意味し、例えばエチニル基、1-ブロピニル基、2-ブロピニル基、などが挙げられる。

【0041】

ピペリジニル基とは、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基を挙げることができる。

ピロリジニル基とは、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、4-ピロリジニル基を挙げることができる。

ピペラジニル基とは、2-ピペラジニル基、3-ピペラジニル基を挙げることができる。

【0042】

テトラヒドロフラニル基とは、例えば2-テトラヒドロフラニル基、3-テトラヒドロフラニル基などが挙げられる。

炭素原子数1～4個のアルコキシ基で置換されたフェニル基とは、炭素原子数1～4個のアルコキシ基が置換したフェニル基を意味し、例えば4-メトキシベンジル基、4-メトキシフェニル基などが挙げられる。

【0043】

モルホリノ炭素原子数2～6個のアルキル基とは、モルホリノ基が置換した炭素原子数2～6個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばモルホリノメチル基、1-モルホリノエチル基、2-モルホリノエチル基などが挙げられる。

【0044】

炭素原子数1～4個のアルキルアミノ炭素原子数2～6個のアルキル基とは、炭素原子数1～4個を有する直鎖又は分岐鎖状のモノ又はジアルキルアミノ基が炭素原子数2～6個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキル基に置換していることを意味し、例えばN-メチルアミノメチル基、N-エチルアミノメチル基、N,N-ジメチルアミノメチル基、N,N-ジメチルアミノエチル基などを挙げることができる。

【0045】

また、医薬上許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩である。それらは、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ぎ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システィンとの塩、N-アセチルシスティンとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアノ酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

【発明の効果】

【0046】

本発明の化合物はTGF- β のI型受容体であるALK5の阻害作用を有し、ヒト及び動物におけるTGF- β のI型受容体であるALK5が関わる疾患、例えば抗脱毛症薬及び糖尿病性腎症治療薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0047】

本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。すなわち、下記式(a)

【0048】

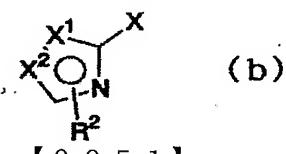
【化5】



【0049】

(式中、R¹は前記と同義である。)で表される化合物と下記式(b)

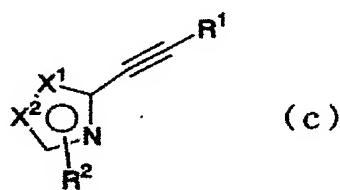
【0050】
【化6】



【0051】

(式中、X¹、X²及びR²は前記と同義であり、Xはハロゲン原子を示す。) で表される化合物を溶媒中でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどの触媒と塩基の存在下、カップリング反応を行い、下記式(c)

【0052】
【化7】



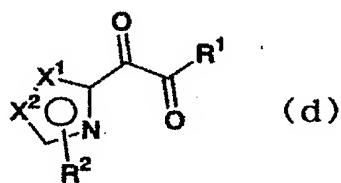
【0053】

(式中、X¹、X²、R¹及びR²は前記と同義である。) で表される本発明化合物を合成することができる。

【0054】

更に(c)を、例えばジメチルスルホキシド中、塩化パラジウム(II)を作用させる等の方法又はアセトン-バッファー溶液中、過マンガン酸カリウムを作用させる等の方法で酸化することにより、下記式(d)

【0055】
【化8】

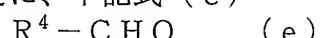


【0056】

(式中、X¹、X²、R¹及びR²は前記と同義である。) で表される本発明化合物を合成することができる。

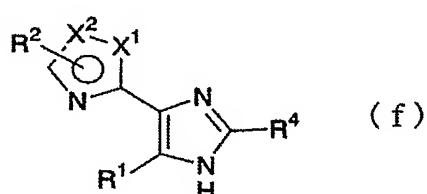
【0057】

更に、下記式(e)



(式中、R⁴は前記と同義である。) で表される化合物と酢酸アンモニウムとを溶媒中反応させ、下記式(f)

【0058】
【化9】



【0059】

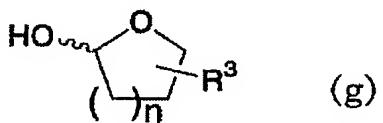
(式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記と同義である。) で表される本発明化合物を合成することができる。

【0060】

また、本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によっても合成することができる。すなわち、下記式 (g)

【0061】

【化10】



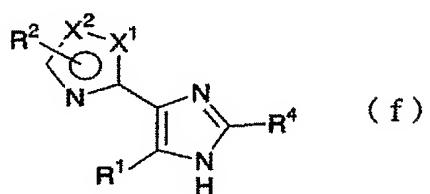
($n = 1, 2, 3$)

【0062】

(式中、 R^3 は前記と同義である。) で表される化合物と上記式 (d) と酢酸アンモニウムとを溶媒中反応させ、下記式 (f)

【0063】

【化11】



【0064】

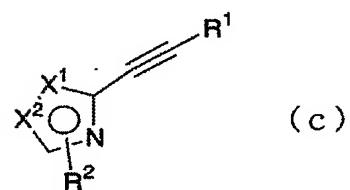
(式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記と同義である。) で表される本発明化合物を合成することができる。

【0065】

また、本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によっても合成することができる。すなわち、下記式 (c)

【0066】

【化12】

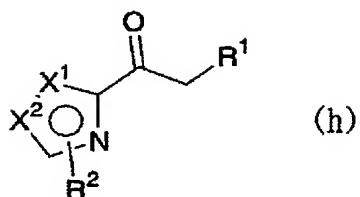


【0067】

(式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。) で表される化合物を例えば溶媒中、硫酸水銀 (II) と硫酸を作用させる等の方法で水和することにより、下記式 (h) 又は下記式 (i)

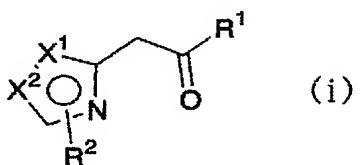
【0068】

【化13】



【0069】

【化14】

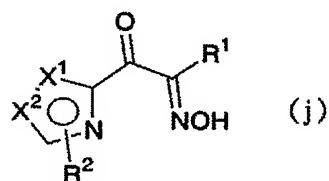


【0070】

(式中、X¹、X²、R¹及びR²は前記と同義である。) で表される本発明化合物若しくは上記式 (h) と上記式 (i) の混合物を合成することができる。更に、式 (h) 又は式 (i) 又は式 (h) と式 (i) の混合物を、例えば塩酸水溶液中、亜硝酸ナトリウムを作用させる等の方法で下記式 (j) 又は下記式 (k)

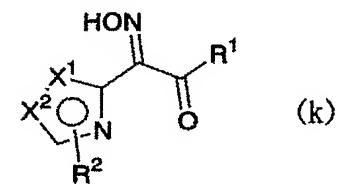
【0071】

【化15】



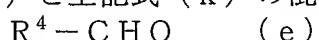
【0072】

【化16】



【0073】

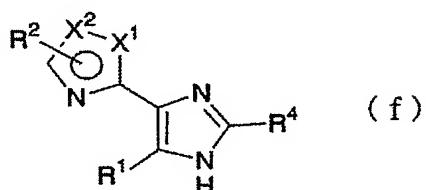
(式中、X¹、X²、R¹及びR²は前記と同義である。) で表される化合物若しくは上記式 (j) と上記式 (k) の混合物を得、更に下記式 (e)



(式中、R⁴は前記と同義である。) で表される化合物と酢酸アンモニウムとを溶媒中反応させた後、必要に応じて溶媒中、亜リン酸トリエチル等で還元し、下記式 (f)

【0074】

【化17】



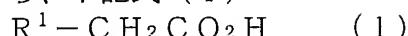
(f)

【0075】

(式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記と同義である。) で表される本発明化合物を合成することができる。

【0076】

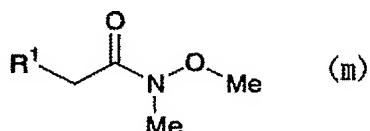
また、本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によっても合成することができる。すなわち、下記式 (1)



(式中、 R^1 は前記と同義である。) で表される化合物を酸ハライドを経由してN、O-ジメチルヒドロキシルアミンと溶媒中反応させる方法又はN、O-ジメチルヒドロキシルアミンと例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩等の縮合剤で溶媒中縮合させる方法により下記式 (m)

【0077】

【化18】



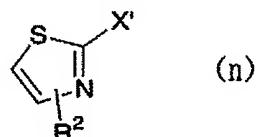
(m)

【0078】

(式中、 R^1 は前記と同義である。) で表される化合物を得、下記式 (n)

【0079】

【化19】



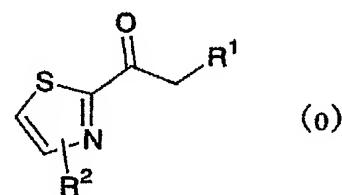
(n)

【0080】

(式中、 R^2 は前記と同義であり、 X' はハロゲン原子又は水素原子を示す。) で表される化合物と溶媒中n-ブチルリチウム等の塩基とを反応させ得られたアニオンを上記式 (m) と反応させ、下記式 (o)

【0081】

【化20】

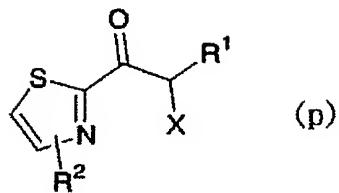


(o)

【0082】

(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同義であり。) で表される本発明化合物を合成することができる。更に式 (o) を溶媒中、臭化銅(II)等によりハロゲン化することにより下記式 (p)

【0083】
【化21】

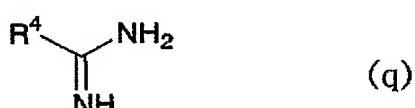


【0084】

(式中、R¹及びR²は前記と同義であり、Xはハロゲン原子を示す。) で表される本発明化合物を合成することができる。その後、式 (p) と下記式 (q)

【0085】

【化22】

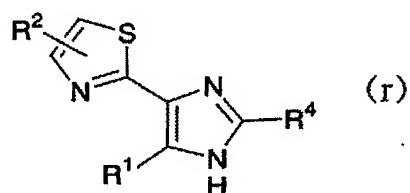


【0086】

(式中、R⁴は前記と同義である。) で表される化合物と溶媒中反応させることにより下記式 (r)

【0087】

【化23】



【0088】

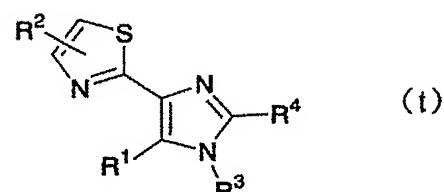
(式中、R¹、R²及びR⁴は前記と同義である。) で表される本発明化合物を合成することができる。更に式 (r) と下記式 (s)

R³-X “ (s)

(式中、R³は前記と同義であり、X “はハロゲン原子を示す。) で表される化合物と溶媒中、水素化ナトリウムのような塩基存在下、反応させると、下記式 (t) 又は下記式 (u)

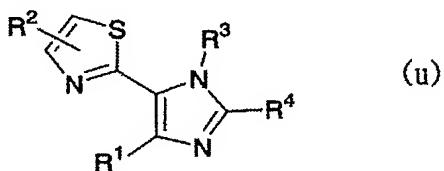
【0089】

【化24】



【0090】

【化25】



【0091】

(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は前記と同義である。)で表される本発明化合物若しくは上記式(t)と上記式(u)の混合物を合成することができる。

【0092】

また、本発明の化合物は、上記合成法によって得た本発明の化合物のR¹、R²、R³及びR⁴を相互に変換することによって合成することができる。

【0093】

上記反応で塩基を用いる場合の塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、ジムシルナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、tert-ブチルカリウム等のアルカリ金属塩類、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン等のアミン類、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等である。反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、酢酸等の反応に不活性な溶媒を用いることができる。

【実施例】

【0094】

以下、実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明する。

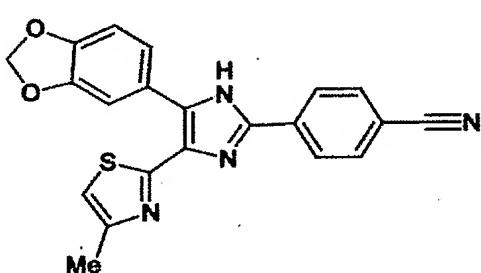
【0095】

実施例1

化合物8の合成

【0096】

【化26】



【0097】

(1) 2-ヨード-4-メチルチアゾール(2.50g)のアセトニトリル溶液(50ml)溶液にトリエチルアミン(25ml)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(642mg)と5-エチニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール(1.79g)を加え、還流条件下で4時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルとクロロホルムとヘキサンの混合溶媒を用いて精製し、2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルエチニル-4-メチルチアゾール(2.38g)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.49 (3H, d, J = 0.9Hz), 6.01 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.91 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.01 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.1, 1.6Hz)

【0098】

(2) 2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルエチニル-4-メチルチアゾール (1.91g) のジメチルスルホキシド (13ml) 溶液に塩化パラジウム (II) (139mg) を加え、125℃で3時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、ろ過後、水と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を用いて精製し、1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン (960mg) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.52 (3H, d, J = 0.9Hz), 6.09 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.40 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.48-7.54 (2H, m)

【0099】

(3) 1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン (893mg) と4-シアノベンズアルデヒド (510mg) の酢酸 (40ml) 溶液に塩化アンモニウム (1.50g) を加え、還流条件下で4時間攪拌した。溶媒を留去後、アンモニア水で中和し、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノールとクロロホルムを溶媒として再結晶して精製し、4-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ベンゾニトリル (575mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.36 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.20 (1H, s), 7.55 (1H, bd, J = 7.6Hz), 7.73 (1H, bs), 7.97 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.3Hz), 13.05 (1H, brs)

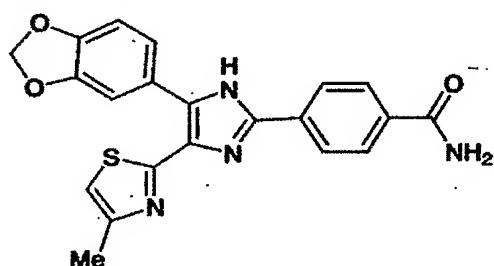
【0100】

実施例2

化合物9の合成

【0101】

【化27】



【0102】

実施例1で合成した化合物 4-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ベンゾニトリル (575mg) のtert-ブタノール (100ml) 溶液に水酸化カリウム (584mg) を加え還流条件下で一晩攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール溶媒で再結晶し、4-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ベンゾアミド (556mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.36 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.18 (1H, s), 7.42 (1H, brs), 7.58 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.75 (1H, bs), 7.94-8.08 (3H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 12.87 (1H, brs)

融点: 276.0-277.0℃

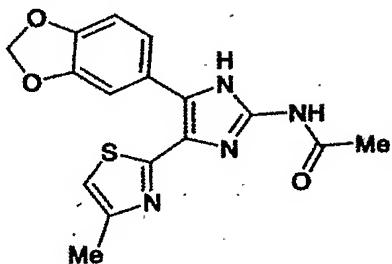
【0103】

実施例3

化合物20の合成

【0104】

【化28】



【0105】

(1) ベンゾ[1,3]ジオキソールー5ーイル酢酸 (30.0g) のトルエン (200ml) 溶液に塩化チオニル (39.6g) とジメチルホルムアミド 1滴を加え、60°Cで2時間半攪拌し、溶媒を留去して未精製のベンゾ[1,3]ジオキソールー5ーイルアセチルクロリドを得た。N, O-ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩 (19.5g) のトルエン (200ml) 溶液に0°Cで水酸化ナトリウム (20.0g) の水 (150ml) 溶液を加え、さらに未精製のベンゾ[1,3]ジオキソールー5ーイルアセチルクロリドを加え3時間攪拌した。反応混合物をトルエンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、未精製の2-ベンゾ[1,3]ジオキソールー5ーイルーN-メトキシ-N-メチルアセトアミド (35.4g) を得た。

【0106】

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.19 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.67 (2H, s), 5.82 (2H, s), 6.71-6.83 (3H, m)

【0107】

(2) 4-メチルチアゾール (8.0g) のテトラヒドロフラン (150ml) 溶液に2.6mol/1n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (34ml) を-70°Cで滴下し、30分間攪拌した。さらに2-ベンゾ[1,3]ジオキソールー5ーイルーN-メトキシ-N-メチルアセトアミド (20.0g) テトラヒドロフラン (20ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を用いて精製し、2-ベンゾ[1,3]ジオキソールー5ーイルー1-(4-メチルチアゾール-2-イル)エタノン (19.3g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.56 (3H, d, J = 0.9Hz), 4.34 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.80 (1H, dd, J = 7.8, 1.6Hz), 6.86 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.25 (1H, q, J = 0.9Hz)

【0108】

(3) 2-ベンゾ[1,3]ジオキソールー5ーイルー1-(4-メチルチアゾール-2-イル)エタノン (19.3g) の酢酸エチル (200ml) とクロロホルム (200ml) の混合溶液に臭化銅(II) (24.7g) を加え還流条件下3時間攪拌した。反応混合物を濾過後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、2-ベンゾ[1,3]ジオキソールー5ーイルー2-ブロモー1-(4-メチルチアゾール-2-イル)エタノン (8.96g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.54 (3H, d, J = 0.8Hz), 5.94-5.99 (2H, m), 6.75 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.78 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 8.0, 1.9Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.32 (1H, q, J = 0.8Hz)

【0109】

(4) 2-ベンゾ[1,3]ジオキソールー5ーイルー2-ブロモー1-(4-メチルチアゾール-2-イル)エタノン (1.83g) のアセトニトリル (20ml) 溶液に1-アセチルグアニジン (1.63g) を加え、還流条件下16時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムで希釈し、水、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲル (富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex) カラムクロマトグラフィーでクロロホルムとヘキサンの混合溶媒を用いて溶出後、酢酸エ

チルとヘキサンの混合溶媒を用いて再結晶し、N-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]アセトアミド(590mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.09 (3H, s), 2.34 (3H, d, J = 0.9Hz), 6.07 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.13 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.7Hz), 11.28 (1H, bs), 11.76 (1H, bs)

融点：187.5-190.0°C

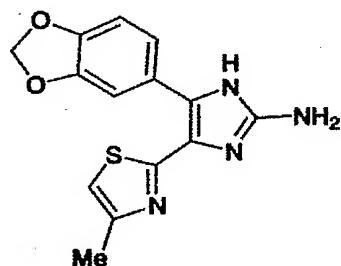
【0110】

実施例4

化合物19の合成

【0111】

【化29】



【0112】

実施例3で合成した化合物N-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]アセトアミド(578mg)のメタノール(10ml)と水(10ml)の混合溶液に濃硫酸(0.58ml)を加え、還流条件下3時間攪拌した。水酸化カリウム水溶液を加え反応液をアルカリ性にし、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲル(富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex)カラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて溶出後、クロロホルムとヘキサンの混合溶媒を用いて再結晶し、5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イルアミン(260mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.39 (3H, d, J = 0.9Hz), 6.00 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.7Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.7Hz)

融点：205.5-208.0°C

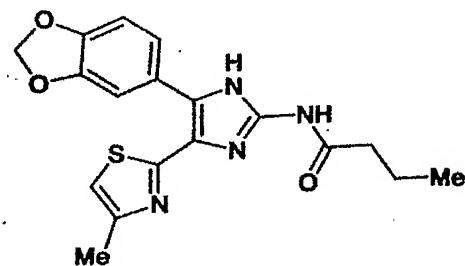
【0113】

実施例5

化合物21の合成

【0114】

【化30】



【0115】

実施例4で合成した化合物5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イルアミン(70mg)のピリジン(0.7ml)

溶液にn-ブチリルクロリド(36μl)を加え、室温で2時間半攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲル(富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex)カラムクロマトグラフィーでクロロホルム溶媒を用いて精製し、N-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ブチルアミド(84mg)を得た。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.63 (2H, qt, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.28-2.41 (5H, m), 6.07 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.12 (1H, s), 7.46 (1H, brd, J = 8.1Hz), 7.79 (1H, brs), 11.25 (1H, brs), 11.78 (1H, brs)

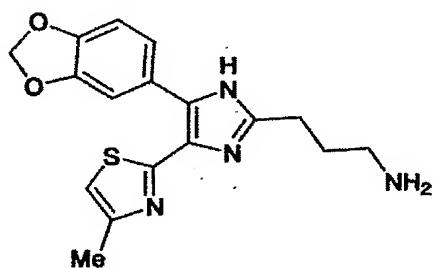
【0116】

実施例6

化合物29の合成

【0117】

【化31】



【0118】

(1) 実施例1の(2)で合成した化合物1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1,2-ジオン(1.50g)と4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)ブチルアルデヒド(1.78g)のテトラヒドロフラン(55ml)溶液に酢酸アンモニウム(4.20g)のメタノール(55ml)溶液を加え、還流条件下2時間半攪拌した。溶媒を留去後クロロホルムで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、2-[3-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]プロピル]イソインドール-1,3-ジオン(970mg)を得た。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.07 (2H, tt, J = 7.7, 6.8Hz), 2.32 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.7Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.8Hz), 6.06 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.07 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.2, 1.9Hz), 7.74-7.88 (5H, m), 12.19 (1H, s)

【0119】

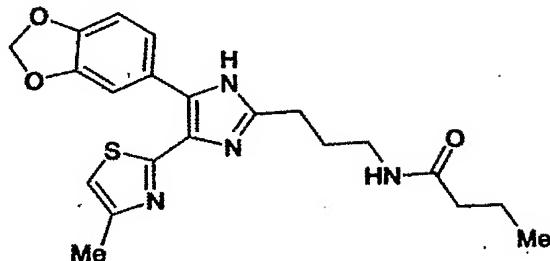
(2) 2-[3-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]プロピル]イソインドール-1,3-ジオン(928mg)のエタノール(50ml)溶液にヒドラジン-1水和物(984mg)を加え、還流条件下3時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残渣をNH型のシリカゲル(富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex)カラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、3-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]プロピルアミン(458mg)を得た。

¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.90 (2H, tt, J = 6.4, 6.4Hz), 2.43 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.84-3.01 (4H, m), 5.99 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.1, 1.7Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.7Hz)

【0120】

実施例7
化合物30の合成

【0121】
【化32】



【0122】

実施例6で合成した化合物3-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]プロピルアミン(80mg)と酪酸(25mg)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(38mg)のジメチルホルムアミド(0.8ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(54mg)を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲル(富士シリシア化学株式会社製Chromatorex)カラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて溶出後、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を用いて再結晶し、N-[3-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]プロピル]ブチルアミド(18mg)を得た。

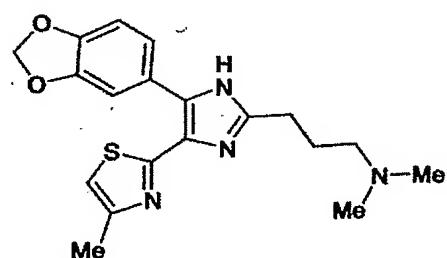
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.69 (2H, qt, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.80-1.94 (2H, m), 2.22 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.45 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.79 (t, J = 6.2 Hz), 3.40 (2H, td, J = 6.2, 5.9 Hz), 5.99 (2H, s), 6.03 (1H, brs), 6.72 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.39 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, brs)

融点：134.0-139.0°C

【0123】

実施例8
化合物31の合成

【0124】
【化33】



【0125】

ホルムアルデヒド(73mg)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に実施例6で合成した化合物3-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]プロピルアミン(100mg)と酢酸(51μl)を加え室温で30分間攪拌した。反応混合物にソジウムトリアセトキシボロヒドリド(248mg)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得

られた残渣をN H型のシリカゲル（富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex）カラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、{3-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]プロピル}ジメチルアミン(74mg)を得た。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.82 (2H, tt, J = 7.7, 6.9Hz), 2.15 (6H, s), 2.28 (2H, t, J = 6.9Hz), 2.35 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.7Hz), 6.07 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.09 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.46 (1H, brd J = 8.1Hz), 7.75 (1H, brs), 12.33 (1H, brs)

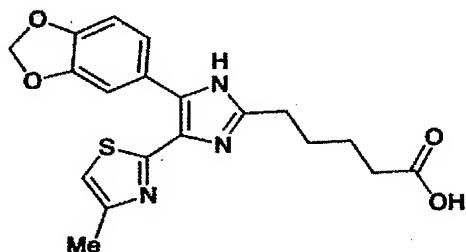
【0126】

実施例9

化合物41の合成

【0127】

【化34】



【0128】

(1) 実施例1の(2)で合成した化合物1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1,2-ジオン(1.50g)とメチル-6-オキソヘキサノアート(1.38g)のテトラヒドロフラン(20ml)とメタノール(10ml)の混合溶液に酢酸アンモニウム(4.20g)を加え、還流条件下で4時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、5-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタン酸メチルエステル(797mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.90 (4H, m), 2.39 (2H, t, J = 6.9Hz), 2.43 (3H, d, J = 1.1Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.69 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.69 (1H, bs), 6.86 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.17-7.37 (2H, m)

【0129】

(2) 5-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタン酸メチルエステル(767mg)のメタノール(25ml)溶液に水酸化ナトリウム(227mg)水(10ml)溶液を加え還流条件下1時間攪拌した。2 mol/lの塩酸水溶液で中和後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、5-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタン酸(790mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.82 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.53 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.28 (2H, t, J = 7.8Hz), 6.03 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.14 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.1, 1.7Hz)

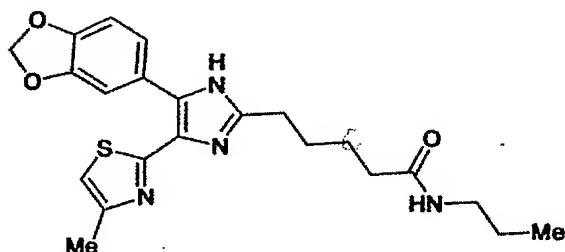
【0130】

実施例10

化合物42の合成

【0131】

【化35】



【0132】

実施例9で合成した化合物5 - [5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタン酸(120mg)とn-プロピルアミン(21mg)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(49mg)のジメチルホルムアミド(1.2ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(69mg)を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、N-プロピル-5 - [5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタンアミド(51mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.91 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.51 (2H, qt, J = 7.3, 7.3Hz), 1.69-1.91 (4H, m), 2.27 (2H, t, J = 6.4Hz), 2.44 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.7Hz), 3.21 (2H, td, J = 7.3, 6.1Hz), 5.76 (1H, brs), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.33 (1H, brd, J = 8.1Hz), 7.43 (1H, brs)

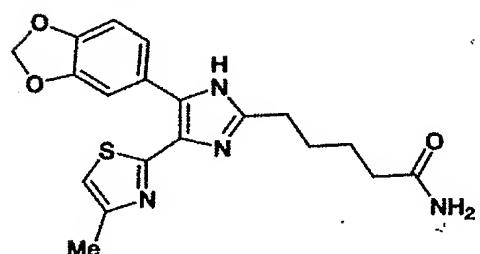
【0133】

実施例11

化合物45の合成

【0134】

【化36】



【0135】

実施例9で合成した化合物5 - [5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタン酸(131mg)のクロロホルム(1ml)溶液に塩化チオニル(0.3ml)を加え還流条件下2時間半攪拌した。反応混合物から溶媒を留去後、28%アンモニア水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、5 - [5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタンアミド(42mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.48-1.75 (4H, m), 2.09 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.34 (3H, d, J = 1.0Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.5Hz), 6.07 (2H, s), 6.72 (1H, bs), 6.99 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.0Hz), 7.26 (1H, bs), 7.50 (1H, dd, J =

8.2, 1.7Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.7Hz), 12.21 (1H, brs)

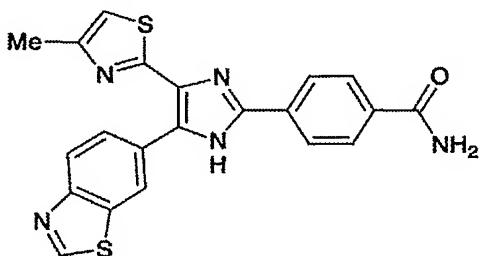
【0136】

実施例12

化合物50の合成

【0137】

【化37】



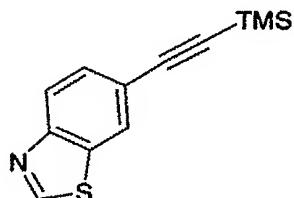
【0138】

(1) 6-ブロモベンゾチアゾール (53.3g) のトリエチルアミン (260ml) に、トリメチルシリルアセチレン (106ml)、ヨウ化銅(I) (0.948g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロリド (1.75g) を加え、80°Cで2.5時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残渣をショートカラム (シリカゲル；ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で原点成分を除去した。n-ヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒で最結晶し、6-トリメチルシリルエチニルベンゾチアゾール (20.0g) を無色粉末状物質 (融点：104.5-105.0°C) として得た。ろ液の再結晶 (n-ヘキサン-酢酸エチル) を繰り返すことで、2次晶 (12.1g)、3次晶 (9.68g)、4次晶 (4.61g) を無色粉末状物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.27 (9H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 1.6, 0.6 Hz), 9.03 (1H, s)

【0139】

【化38】



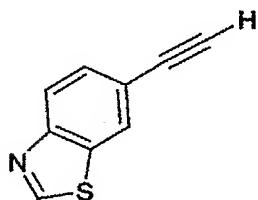
【0140】

(2) 6-トリメチルシリルエチニルベンゾチアゾール (45.1g) のメタノール (600ml) 溶液に、炭酸カリウム (29.7g) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液をろ過後、残渣をメタノール、酢酸エチルで順次洗浄した。ろ液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4:1→1:1) にて精製し、6-エチニルベンゾチアゾール (30.0g) を淡黄色固体状物質 (融点：47.5-49.0°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.16 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.04 (1H, s)

【0141】

【化39】



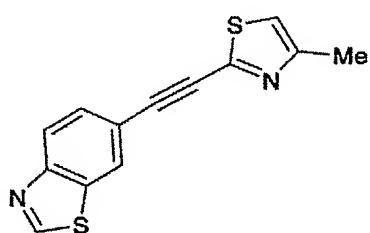
【0142】

(3) 6-エチニルベンゾチアゾール (29.5g)、2-ヨード-4-メチルチアゾール (45.9g) のアセトニトリル溶液 (600ml) 溶液に、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (280ml) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (6.8g) を加えた。窒素雰囲気下、5時間還流加熱を行った。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1 → 1:1) にて精製し、2-ベンゾチアゾール-6-イル-エチニル-4-メチルチアゾール (41.2g) を淡黄色粉末状物質 (融点: 116.0-117.0°C) として得た。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.51 (3H, d, J = 0.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.07 (1H, s)

【0143】

【化40】



【0144】

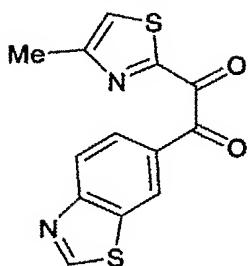
(4) 2-ベンゾチアゾール-6-イル-エチニル-4-メチルチアゾール (40.0g) のアセトン (3.01) 一バッファー* (1.81) の混合溶液に、過マンガン酸カリウム (49.3g) を加え、室温で30分間した。反応液を氷冷し、亜硝酸ナトリウム (20.7g) をゆっくりと加えた後、10%硫酸 (210ml) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、上澄み液をクロロホルムで抽出し、水層をクロロホルムで抽出した。一緒にした有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1 → 1:1) にて精製し、1-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1,2-ジオン (30.1g) を淡黄色粉末状物質 (融点: 134.5-135.5°C) として得た。

バッファー*：炭酸水素ナトリウム (6.8g) と無水硫酸マグネシウム (68.0g) を水 (3.01) に溶解させたもの。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.51 (3H, d, J = 0.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 1.7, 0.6 Hz), 9.23 (1H, s)

【0145】

【化41】



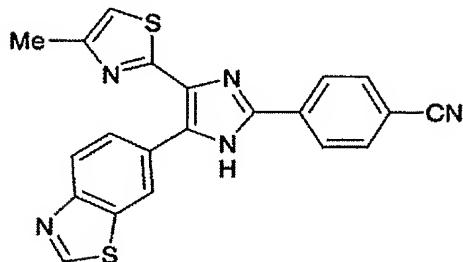
【0146】

(5) 1-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン (200mg) と4-シアノベンズアルデヒド (109mg) の酢酸 (8.0ml) 溶液に、酢酸アンモニウム (321mg) を加え、還流条件下で2時間、室温で14時間攪拌した。反応液に水を加え、28%アンモニア水で中和した。クロロホルムで2回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルムで洗浄後、結晶をろ取し、4-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ベンゾニトリル (138mg) を無色粉末状物質 (融点：295.0-295.5°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.34 (3H, s), 7.24 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.10-8.37 (4H, m), 8.86 (1H, brs), 9.48 (1H, s), 13.33 (1H, brs)

【0147】

【化42】



【0148】

(6) 4-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ベンゾニトリル (130mg)、炭酸カリウム (148mg) のジメチルスルホキシド (5.2ml) の懸濁液に、過酸化水素水 (1.56ml) を加え、100°Cで1時間攪拌した。室温まで放冷後、水を加え、析出した結晶をろ取した。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100:0→90:10) にて精製し、再結晶 (クロロホルム-メタノール-n-ヘキサン) 後、4-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ベンゾアミド (75.4mg) を淡黄色粉末状物質 (融点：>300°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.34 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.44 (1H, brs), 8.00-8.20 (7H, m), 8.87 (1H, brs), 9.47 (1H, s), 13.15 (1H, brs)

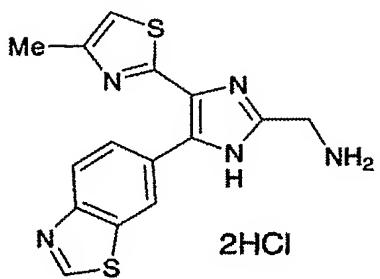
【0149】

実施例13

化合物70の合成

【0150】

【化43】



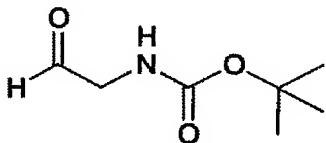
【0151】

(1) メチル tert-ブトキカルボニルアミノアセテート (2.00g) のトルエン (40ml) に、-70°Cで 1.02M/トルエン溶液の水素化ジイソブチルアルミニウム (27ml) を滴下し、そのまま1時間攪拌した。-70°Cで、反応液にメタノール (10ml) を加え、クエンチ後、室温まで放置した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1N-塩酸水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄すると、エマルジョンになってしまったためセライトろ過した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=60:40→30:70) にて精製し、tert-ブチル (2-オキソエチル) カルバメート (895mg) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (9H, s), 4.05-4.11 (2H, m), 5.18 (1H, s), 9.66 (1H, s)

【0152】

【化44】



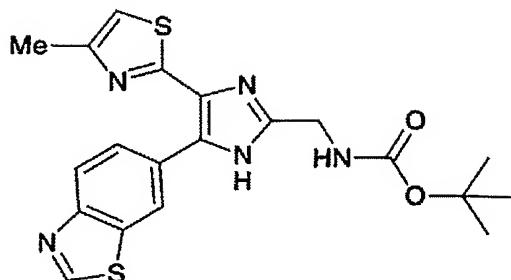
【0153】

(2) 実施例12-(4)で合成した1-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン (300mg) とtert-ブチル (2-オキソエチル) カルバメート (294mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、酢酸アンモニウム (811mg) のメタノール (5.0ml) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=40:60→20:80) にて精製し、tert-ブチル [5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル] カルバメート (291mg) を淡黄色無形物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.49 (9H, s), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.43 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.29 (1H, brs), 6.76 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (1H, brs), 9.04 (1H, s)

【0154】

【化45】



【0155】

(3) tert-ブチル [5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル] カルバメート (100mg) のクロロホルム (10ml) 溶液に、4N-塩酸/ジオキサン (1.0ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を再結晶 (メタノール-ジエチルエーテル) し、C-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル] メチルアミンの塩酸塩 (80mg) を薄茶色粉末状物質 (融点: 229.0-233.0°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.37 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.16-4.25 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.60 (3H, br), 8.90 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.47 (1H, s)

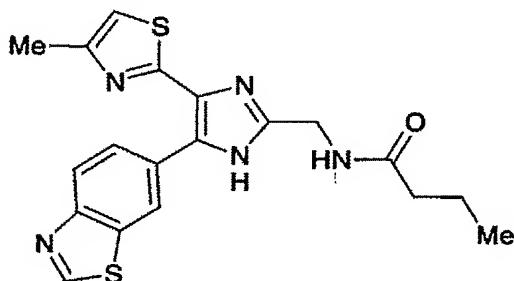
【0156】

実施例14

化合物105の合成

【0157】

【化46】



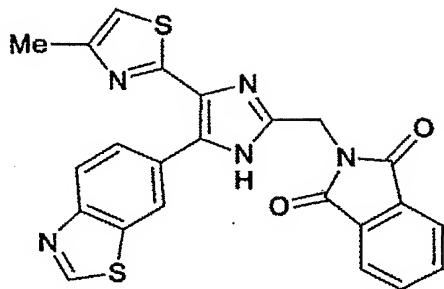
【0158】

(1) 実施例12-(4)で合成した1-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1,2-ジオン (2.00g) と(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)アセトアルデヒド (2.00g) のテトラヒドロフラン (70ml) 溶液に酢酸アンモニウム (5.40g) のメタノール (50ml) 溶液を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=40:60→20:80)、(クロロホルム:メタノール=95:5)、次いで(クロロホルム:酢酸エチル=35:65) 精製を3回行うことで、2-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル] イソインドール-1,3-ジオン (1.90g) を淡黄色粉末状物質 (融点: 250.5-255.0°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.44 (3H, d, J = 0.8 Hz), 5.08 (2H, s), 6.74 (1H, brs), 7.71-7.94 (6H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.03 (1H, s)

【0159】

【化47】



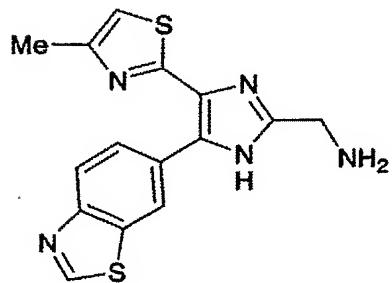
【0160】

(2) 2-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]イソインドール-1,3-ジオン (1.88g) のエタノール (45ml) 懸濁液に、ヒドラジン1水和物 (2.12g) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液にメタノール及びクロロホルムを加え、析出物を完全に溶解させた。これにNH型シリカゲル (富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex) を加えた後、溶媒を留去した。残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=95:5)、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=90:10→クロロホルム:メタノール:アンモニア=100:10:1) にて精製し、C-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチルアミン (761mg) を淡黄色無形物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.44 (3H, d, J = 1.1 Hz), 4.12 (2H, s), 6.73 (1H, br), 7.87 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.5, 0.5 Hz), 8.47 (1H, br), 9.03 (1H, s)

【0161】

【化48】



【0162】

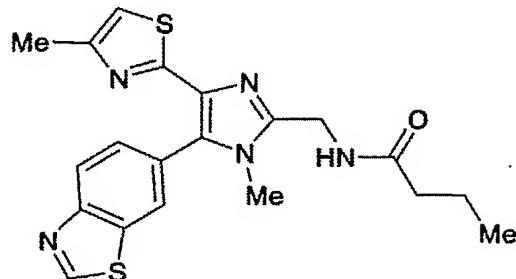
(3) C-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチルアミン (600mg)、トリエチルアミン (370mg) のクロロホルム (15.0ml) 溶液に、氷冷下、ブチリルクロリド (0.21ml) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→クロロホルム:メタノール=90:10) にて精製後、再結晶 (酢酸エチル-n-ヘキサン) し、N-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]ブチルアミド (441mg) を黄色粉末状物質 (融点: 190.0-191.0°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.47-1.64 (2H, m), 2.14 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.34 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.34 (1H, t, J = 5.1 Hz), 8.85 (1H, s), 9.43 (1H, s), 12.72 (1H, s)

【0163】

実施例15
化合物90の合成

【0164】
【化49】

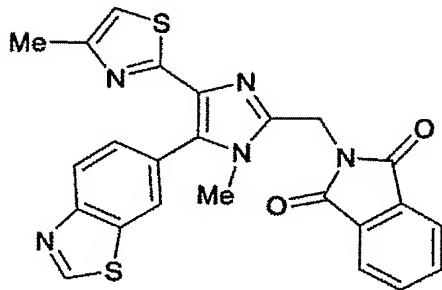


【0165】

(1) 水素化ナトリウム (13mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0ml) の懸濁液に、氷冷下、実施例14-(1)で合成した化合物2-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル] イソインドール-1, 3-ジオン (100mg) を加え、10分間攪拌した。これに氷冷下、ヨウ化メチル (0.14ml) を滴下し、氷冷下、1.5時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製後、再結晶 (酢酸エチル-n-ヘキサン) にて2-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-1-メチル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル] イソインドール-1, 3-ジオン (3.5mg) を無色粉末状物質 (融点: 257.0-259.5°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.28 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.65 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.72-7.93 (4H, m), 8.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.09 (1H, s)

【0166】
【化50】



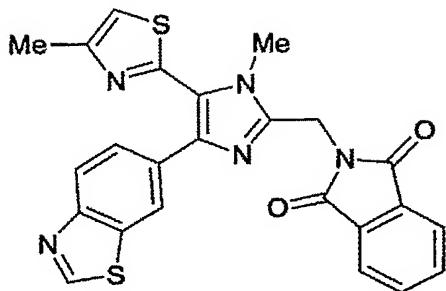
【0167】

ろ液を濃縮し、2-[4-ベンゾチアゾール-6-イル-1-メチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル] イソインドール-1, 3-ジオン (15mg) を無色無形物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.54 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.87 (3H, s), 5.05 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.72-7.93 (4H, m), 7.96 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 1.7, 0.5 Hz), 8.93 (1H, s)

【0168】

【化 5 1】



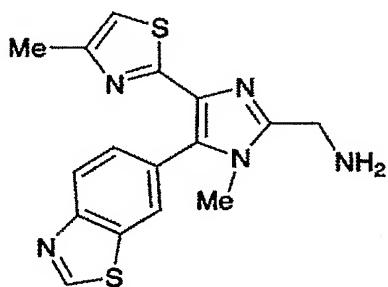
[0169]

(2) 2-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-1-メチル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル] イソインドール-1, 3-ジオン (328mg) のメタノール (5.0ml) 懸濁液に、ヒドラジン 1 水和物 (290mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=90:10→クロロホルム:メタノール:アンモニア=100:10:1) にて精製し、C-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-1-メチル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル] メチルアミン (166mg) を無色粉末状物質 (融点: 183.0-184.5°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.36 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.52 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 1.6, 0.5 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.4, 0.5 Hz), 9.10 (1H, s)

【0 1 7 0】

【化 5 2】



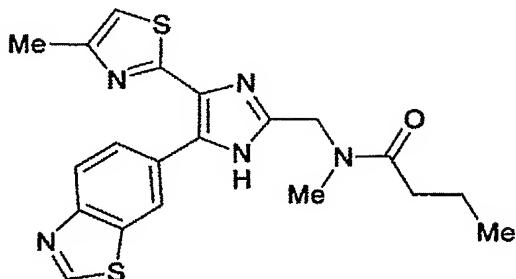
【0 1 7 1】

(3) C-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-1-メチル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチルアミン (159mg)、トリエチルアミン (101mg) のクロロホルム (5.0ml) 溶液に、氷冷下、ブチリルクロリド (0.06ml) を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=9:1)、次いでNH型シリカゲル (富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex) カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製後、再結晶 (酢酸エチル-n-ヘキサン) し、N-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-1-メチル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]ブチルアミド (137mg) を無色粉末状物質 (融点: 212.5-213.5°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.47–1.63 (2H, m), 2.09–2.18 (5H, m), 3.47 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.5, 0.5 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 1.7, 0.5 Hz), 8.46 (1H, brt, J = 5.6 Hz), 9.49 (1H, s)

[0 1 7 2]

実施例 16
化合物 95 の合成
【0173】
【化53】



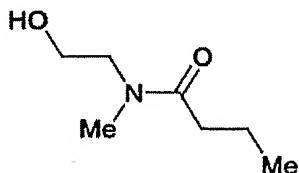
【0174】

(1) 2-(メチルアミノ)エタノール (3.0g)、トリエチルアミン (11.0ml) のクロロホルム (30ml) 溶液に、氷冷下、ブチリルクロリド (4.6ml) を滴下した。氷冷下、20分間攪拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:3→1:4、次いでクロロホルム:メタノール=9:1) にて精製し、N-(ヒドロキシエチル)-N-メチルブチルアミド (2.8g) を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.91-1.02 (3H, m), 1.58-1.77 (2H, m), 2.26-2.46 (2H, m), 2.96 and 3.07 (3H, 2s), 3.47 and 3.56 (2H, 2t, J = 5.7 Hz), 3.78 (2H, t, J = 5.1 Hz)

【0175】

【化54】



【0176】

(2) N-(ヒドロキシエチル)-N-メチルブチルアミド (600mg) のジクロロメタン (6.0ml) 溶液にDess-Martin試薬 (1.9g) を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、精製は行わず粗結晶のN-メチル-N-(2-オキソエチル)ブチルアミドを得た。N-メチル-N-(2-オキソエチル)ブチルアミド、実施例12-(4)で合成した1-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1,2-ジオン (301mg) のテトラヒドロフラン (15ml) 懸濁液に、酢酸アンモニウム (820mg) のメタノール (5.0ml) 溶液を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をNH型シリカゲル (富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex) カラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=35:65→クロロホルム:メタノール=95:5) にて精製後、再結晶 (酢酸エチル-n-ヘキサン) し、N-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-N-メチルブチルアミド (233mg) を淡黄色粉末状物質 (融点: 175.0-175.5°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.87-0.98 (3H, m), 1.48-1.67 (2H, m), 2.26-2.44 (5H, m), 2.90 and 3.07 (3H, 2s), 4.63 (2H, s), 7.15 (1H, m), 8.03-8.19 (2H, m), 8.84 (1H, m), 9.44 (1H, d, J = 1.2 Hz), 12.67 and 12.84 (1H, 2br)

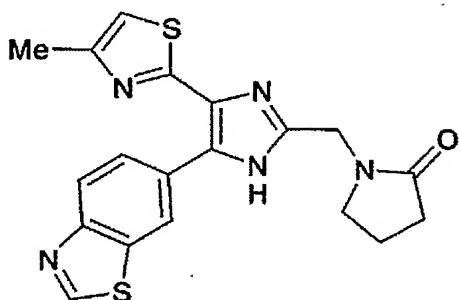
【0177】

実施例17

化合物96の合成

【0178】

【化55】



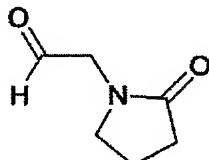
【0179】

(1) メチル(2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(1.01g)のトルエン(10ml)溶液に、-78℃で1.02M/トルエン溶液の水素化ジイソブチルアルミニウム(16ml)を滴下し、そのまま1時間攪拌した。-78℃で、反応液にメタノールを加え、クエンチ後、1N-塩酸水溶液を加え、攪拌しながら室温まで放置した。反応液をセライトろ過し、ろ液をクロロホルム-メタノールの混合溶媒で抽出したが、水層に目的物が大量に存在していたため、水層と有機層と一緒にし、ドライアップした。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=95:5→90:10)にて精製し、2-オキソピロリジン-1-イルーアセトアルデヒド(120mg)を無色油状物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.04-2.20 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.47 (2H, t, J = 8.2 Hz), 4.17 (2H, s), 9.61 (1H, s)

【0180】

【化56】



【0181】

(2) 2-オキソピロリジン-1-イルーアセトアルデヒド(120mg)、実施例12-(4)で合成した1-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン(230mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、酢酸アンモニウム(640mg)のメタノール(5.0ml)溶液を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をNH型シリカゲル(富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex)カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→クロロホルム:メタノール=90:10)にて精製後、再結晶(クロロホルム-酢酸エチル-n-ヘキサン)し、1-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル-メチル]ピロリジン-2-オン(161mg)を無色粉末状物質(融点: 209.5-210.5℃)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.90-2.05 (2H, m), 2.25-2.33 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.50 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.08 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.81 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.82 (1H, br)

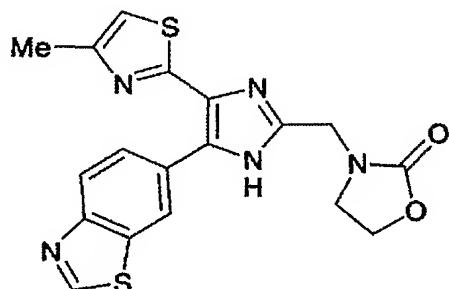
【0182】

実施例18

化合物197の合成

【0183】

【化57】



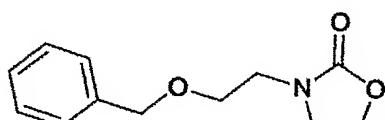
【0184】

(1) 水素化ナトリウム (181mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5.0ml) の懸濁液に、氷冷下、オキサゾリジン-2-オン (331mg) を加え、20分間攪拌した。これに氷冷下、2-ブロモエトキシメチルベンゼン (1.11g) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.0ml) 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:3) にて精製し、3-(2-ベンジルオキシエチル)オキサゾリジン-2-オン (281mg) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.46-3.52 (2H, m), 3.63-3.72 (4H, m), 4.25-4.34 (2H, m), 4.53 (2H, s), 7.27-7.40 (5H, m)

【0185】

【化58】



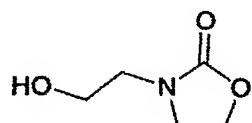
【0186】

(2) 3-(2-ベンジルオキシエチル)オキサゾリジン-2-オン (278mg) のメタノール (10ml) に、20%パラジウムヒドロキシド (138mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=90:10) にて精製し、3-(2-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-2-オン (144mg) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.29 (1H, br), 3.39-3.47 (2H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 3.78-3.89 (2H, m), 4.30-4.43 (2H, m)

【0187】

【化59】



【0188】

(3) 3-(2-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-2-オン (144mg) のジクロロメタン (5.0ml) 溶液にDess-Martin試薬 (516mg) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、精製は行わず粗結晶の(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)アセトアルデヒドを得た。(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)アセトアルデヒド、実施例12-(4)で合成した1-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)

一エタン-1, 2-ジオン (286mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 懸濁溶に、酢酸アンモニウム (771mg) のメタノール (5.0ml) 溶液を加え、室温で2週間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をNH型シリカゲル（富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex）カラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール=95:5）にて精製後、再結晶（メタノール-酢酸エチル-n-ヘキサン）し、3-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]オキサゾリジン-2-オン (149mg) を無色粉末状物質（融点：232.0-233.0°C）として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.34 (3H, s), 3.60-3.68 (2H, m), 4.28-4.36 (2H, m), 4.49 (2H, s), 7.16 (1H, d, J = 0.9Hz), 8.08 (1H, br), 8.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.83 (1H, br), 9.44 (1H, s), 12.93 (1H, br)

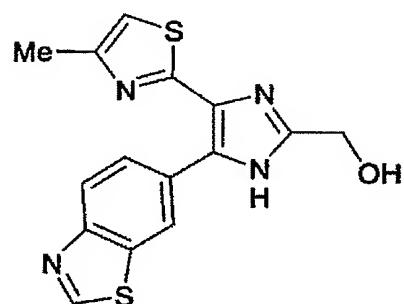
【0189】

実施例19

化合物82の合成

【0190】

【化60】



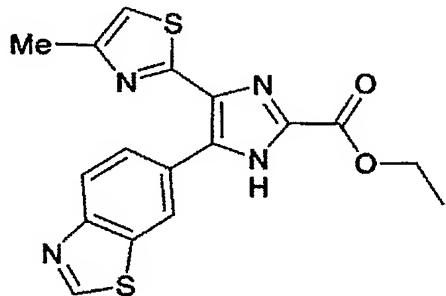
【0191】

(1) エチル グリオキシレート (45%水溶液, 2.36g)、実施例12-(4)で合成した1-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン (2.0g) のテトラヒドロフラン (60ml) 溶液に、酢酸アンモニウム (5.35g) のメタノール (40ml) 溶液を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:5→3:7→1:9)、次いでNH型シリカゲル（富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex）カラムクロマトグラフィー（クロロホルム:メタノール=50:1）にて精製後、再結晶（酢酸エチル-n-ヘキサン）し、エチル 5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (1.01g) を無色粉末状物質（融点：238.5-239.0°C）として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.31 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.24 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.74 (1H, s), 9.48 (1H, s), 14.02 (1H, s)

【0192】

【化61】



【0193】

(2) 水素化リチウムアルミニウム (134mg) のテトラヒドロフラン (30ml) の懸濁液に、-40°Cで、エチル 5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (700mg) を加え、0°Cになるまで攪拌し、さらに0°Cで30分間攪拌した。反応液に2N-塩酸水溶液を加え、5分間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1→10:1) にて精製後、再結晶 (クロロホルム-メタノール-n-ヘキサン) し、[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタノール (309mg) を淡橙色粉末状物質 (融点: 222.0-223.0°C) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.34 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.53 (2H, s), 5.50 (1H, brs), 7.15 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.05-8.18 (2H, m), 8.87 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.80 (1H, br)

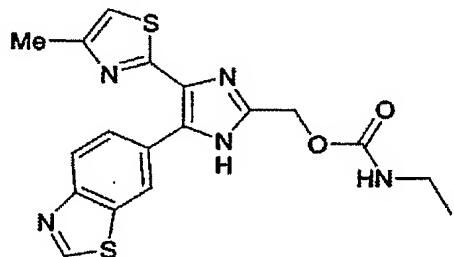
【0194】

実施例20

化合物198の合成

【0195】

【化62】



【0196】

実施例19-(2)で合成した[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタノール (239mg)、塩化銅(I) (7mg)、ピリジン (1.0ml) のトルエン (2.0ml) 懸濁液に、エチルイソシアネート (57mg) を加え、50°Cで2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) にて精製後、再結晶 (酢酸エチル-n-ヘキサン) し、5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチルエチルカルバメート (151mg) を無色粉末状物質 (融点: 144.0-145.0°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.34 (3H, s), 2.99-3.12 (2H, m), 5.04 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.34 (1H, brt, J = 5.7 Hz),

8.03-8.20 (2H, m), 8.90 (1H, brs), 9.45 (1H, s), 13.06 (1H, brs)

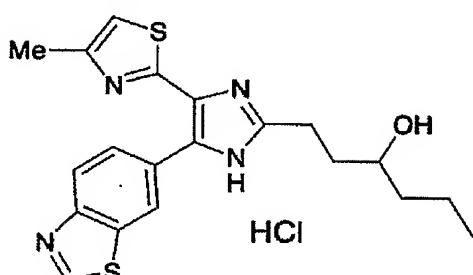
【0197】

実施例21

化合物81の合成

【0198】

【化63】



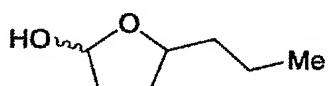
【0199】

(1) 5-プロピルジヒドロフラン-2-オオン (1.50g) のトルエン (30ml) 溶液に、窒素雰囲気下、-70℃で1.02M/トルエン溶液の水素化ジイソブチルアルミニウム (23.4ml) を50分間かけて滴下し、そのまま-70℃で1時間攪拌した。-70℃で、反応液にメタノール (3.0ml) を加え、クエンチ後、室温まで放置した。10%クエン酸水溶液を加え、5分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=90:10→80:20) にて精製し、5-プロピルテトラヒドロフラン-2-オール (440mg) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.9-0.98 (3H, m), 1.29-2.21 (7H, m), 2.45-2.56 (1H, m), 3.94-4.26 (1H, m), 5.41-5.60 (1H, m)

【0200】

【化64】



【0201】

(2) 実施例12-(4)で合成した1-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1,2-ジオン (741mg)、5-プロピルテトラヒドロフラン-2-オール (435mg) のテトラヒドロフラン (25ml) 溶液に、酢酸アンモニウム (1.98g) のメタノール (18ml) 溶液を加え、室温で13時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→クロロホルム：メタノール=40:1) にて精製した。これをメタノールに溶解させ、塩酸/酢酸エチル溶液を加え、溶媒を留去後、再結晶 (メタノール-酢酸エチル) し、1-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ヘキサン-3-オールの塩酸塩 (165mg) を無色粉末状物質 (融点：吸湿性のため測定不能) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.82-0.96 (3H, m), 1.25-1.49 (4H, m), 1.70-2.09 (2H, m), 2.33-2.48 (3H, m), 2.90-3.29 (2H, m), 3.51 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.7 Hz), 9.58 (1H, s)

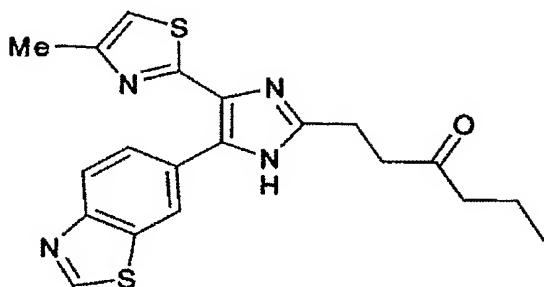
【0202】

実施例22

化合物201の合成

【0203】

【化65】



【0204】

実施例21-(2)で合成した1-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ヘキサン-3-オール(342mg)のジクロロメタン(7.0ml)に、Dess-Martin試薬(400mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1→3:7→1:9)にて精製後、再結晶(酢酸エチル-n-ヘキサン)し、1-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ヘキサン-3-オン(225mg)を無色粉末状物質(融点:145.0-146.0°C)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.58-1.71 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.44-2.50 (2H, m), 2.95-3.11 (4H, m), 6.72 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.48 (1H, br), 9.03 (1H, s)

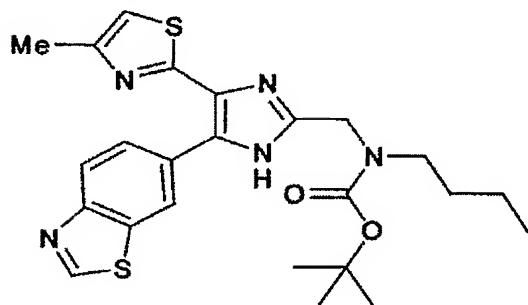
【0205】

実施例23

化合物73の合成

【0206】

【化66】



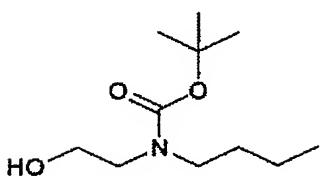
【0207】

2-ブチルアミノエタノール(3.00g)のクロロホルム(30ml)溶液に、室温でジ-tert-ブチルジカルボネート(5.87g)を滴下し、室温で15分間攪拌した。溶媒を留去し、tert-ブチルブチル-(2-ヒドロキシエチル)カルバメート(6.10g)を無色油状物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.22-1.56 (13H, m), 3.22 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.69-3.80 (2H, m)

【0208】

【化67】



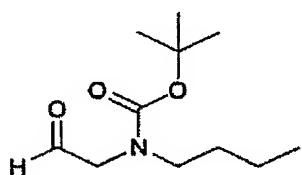
【0209】

(2) tert-ブチル ブチル- (2-ヒドロキシエチル) カルバメート (1.00g) のジクロロメタン (20ml) 溶液に、室温でDess-Martin試薬 (2.15g) を加え、室温で15分間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=80：20→75：25) にて精製し、tert-ブチル ブチル- (2-オキソエチル) カルバメート (755mg) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.20-1.55 (13H, m), 3.19-3.36 (2H, m), 3.82 (1H, s), 3.92 (1H, s), 9.58 (1H, s)

【0210】

【化68】



【0211】

(3) 実施例12- (4) で合成した1-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン (750mg)、tert-ブチル ブチル- (2-オキソエチル) カルバメート (728mg) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に、酢酸アンモニウム (2.00g) のメタノール (20ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=80：20→50：50) にて精製し、tert-ブチル [5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル] ブチルカルバメート (862mg) を無色無形物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.20-1.59 (13H, m), 2.34 (3H, s), 3.29 (2H, brs), 4.46 (2H, brs), 7.14 (1H, s), 8.02-8.18 (2H, m), 8.86 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.73 (1H, brs)

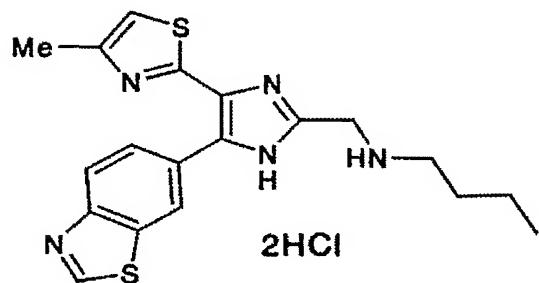
【0212】

実施例24

化合物74の合成

【0213】

【化69】



【0214】

実施例23-(3)で合成したtert-ブチル[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]ブチルカルバメート(0.875g)の10%塩酸/メタノール(10ml)溶液を、室温で4時間攪拌した。反応液に4N-塩酸/ジオキサン(1.0ml)を加え、室温でさらに30分間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を再結晶(メタノール-ジエチルエーテル)し、[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]ブチルアミンの塩酸塩(730mg)を無色粉末状物質(融点：吸湿性のため測定不能)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.31-1.45 (2H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 2.38 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.00-3.15 (2H, m), 4.32-4.41 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.7, 0.6 Hz), 8.94 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.49 (1H, s), 9.69 (2H, brs)

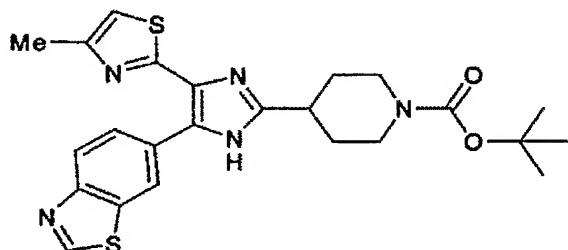
【0215】

実施例25

化合物78の合成

【0216】

【化70】



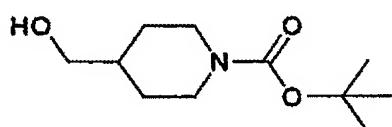
【0217】

(1) ピペリジン-4-イルメタノール(2.00g)の酢酸エチル(20ml)-テトラヒドロフラン(10ml)の混合溶媒に、ジ-tert-ブチルジカルボネート(4.17g)を加え、室温で22時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、tert-ブチル4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イルカルボキシレート(4.06g)を薄桃色油状物質として得た。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.02-1.82 (5H, m), 1.46 (9H, s), 2.59-2.81 (2H, m), 3.43-3.59 (2H, m), 4.02-4.23 (2H, m)

【0218】

【化71】



【0219】

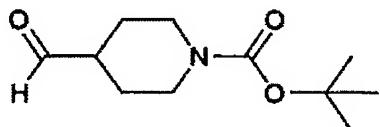
(2) tert-ブチル4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-カルボキシレート(4.00g)のジクロロメタン(40ml)溶液に、Dess-Martin試薬(7.89g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1%水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)にて精製し、tert-ブチル4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(2.43g)を無色油状物質として得

た。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.38-1.99 (4H, m), 2.41 (1H, m), 2.83-3.03 (2H, m), 3.87-4.08 (2H, m), 9.66 (1H, s)

【0220】

【化72】



【0221】

(3) 実施例12-(4)で合成した1-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1,2-ジオン(2.00g)、tert-ブチル4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(2.22g)のテトラヒドロフラン(70ml)溶液に、酢酸アンモニウム(5.35g)のメタノール(35ml)溶液を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1→20:1)にて精製し、tert-ブチル4-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(3.27g)を淡黄色無形物質として得た。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.67-2.17 (4H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.76-3.09 (3H, m), 4.13-4.33 (2H, m), 6.68 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, s), 9.02 (1H, s)

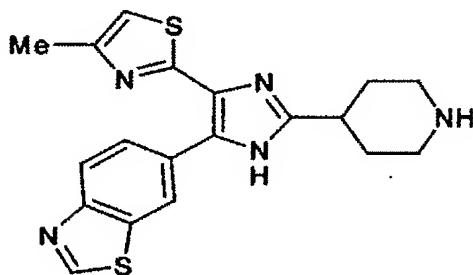
【0222】

実施例26

化合物77の合成

【0223】

【化73】



【0224】

実施例25-(3)で合成したtert-ブチル4-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(2.00g)のメタノール(20ml)溶液に、4N-塩酸/酢酸エチル(1.04ml)を加え、室温で1時間、50℃で1.5時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層に食塩を入れて飽和にし、クロロホルムで抽出した。有機層を一緒にし、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をNH型シリカゲル(富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex)カラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1→20:1)にて精製後、再結晶(酢酸エチル)し、4-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン(793mg)を無色粉末状物質(融点:199.5-200.5℃)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.76–2.17 (4H, m), 2.45 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.72–2.85 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.20–3.32 (2H, m), 6.68 (1H, brs), 7.85 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.5, 0.3 Hz), 8.32 (1H, br), 9.03 (1H, s)

【0225】

対応する原料を用いて実施例1～26と同様の操作を行い、表1に示した化合物を得た。

【0226】

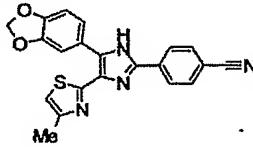
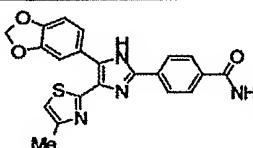
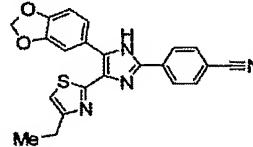
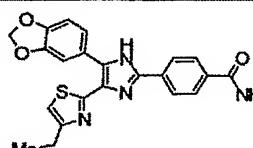
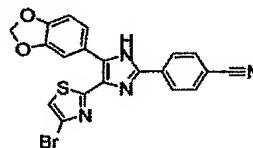
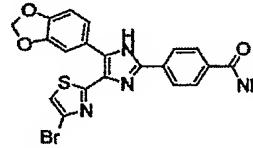
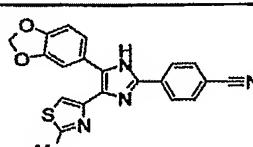
【表1】

表1

化合物番号	化合物構造式	塩情報	融点(°C)	1H-NMR
化合物1				(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 6.11 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.52 (1H, bd, J = 7.9Hz), 7.61-7.72 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 3.4Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.4Hz), 13.10 (1H, bs)
化合物2			248.0-249.0	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 6.11 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.43 (1H, bs), 7.53 (1H, bd, J = 7.8Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.93-8.07 (3H, m), 8.16 (2H, d, J = 8.2Hz), 12.90 (1H, bs)
化合物3				(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7.65 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 3.3Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.08 (1H, d, J = 3.3Hz), 8.24 (1H, m), 8.46 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.75-9.00 (2H, m)
化合物4			255.5-256.0	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7.34-7.48 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.88-8.10 (5H, m), 8.25-8.40 (2H, m), 8.74 (1H, d, J = 4.0Hz), 9.05 (1H, m), 13.41 (1H, bs)
化合物5				(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.69 (3H, d, J = 6.5Hz), 5.19 (1H, q, J = 6.5Hz), 6.02 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.13-7.23 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.7Hz), 10.64 (1H, bs)
化合物6			140.0-148.0	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.47 (3H, m), 4.95 (1H, m), 5.95-6.28 (3H, m), 6.93 (1H, m), 7.13-7.45 (3H, m), 7.68 (1H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.1Hz), 12.72 (1H, m)
化合物7			153.0-159.0	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.57 (3H, s), 6.07 (2H, s), 7.02 (1H, bs), 7.25-7.47 (3H, m), 7.94-8.05 (3H, m), 8.17 (2H, d, J = 8.5Hz), 8.26 (1H, s), 12.85 (1H, bs)

【表2】

表1(続き)

化合物8				(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.36 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.20 (1H, s), 7.55 (1H, bd, J = 7.6Hz), 7.73 (1H, bs), 7.97 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.3Hz), 13.05 (1H, bs)
化合物9		276.0-277.0		(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.36 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.18 (1H, s), 7.42 (1H, bs), 7.58 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.75 (1H, bs), 7.94-8.08 (3H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 12.87 (1H, bs)
化合物10				(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.6Hz), 6.10 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.21 (1H, s), 7.58 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.80 (1H, bs), 7.97 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.4Hz), 13.05 (1H, bs)
化合物11		259.5-261.5		(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.5Hz), 6.10 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.19 (1H, s), 7.42 (1H, bs), 7.59 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.82 (1H, bs), 7.99 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.04 (1H, bs), 8.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 12.87 (1H, bs)
化合物12				(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 6.12 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.49 (1H, bd, J = 8.4Hz), 7.63 (1H, bs), 7.75 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.25 (2H, d, J = 8.2Hz)
化合物13		273.0-275.5		(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 6.12 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.38-7.53 (2H, m), 7.63 (1H, bs), 7.74 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.04 (1H, bs), 8.14 (2H, d, J = 8.2Hz), 13.03 (1H, bs)
化合物14				(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.74 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.14-7.24 (3H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.7Hz)

【表3】

表1(続き)

化合物15				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.76 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15–7.25 (3H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.7 Hz)
化合物16		295.0–295.5		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.34 (3H, s), 7.24 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.10–8.37 (4H, m), 8.86 (1H, brs), 9.48 (1H, s), 13.33 (1H, brs)
化合物17		283.5–286.0		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.35 (3H, s), 7.21 (1H, s), 7.34 (2H, dd, J = 8.9, 8.9 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.08 (2H, m), 8.26 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.20 (1H, bs)
化合物18		281.0–281.5		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.35 (3H, s), 7.19 (1H, s), 7.34 (2H, dd, J = 8.6, 8.6 Hz), 7.43 (1H, bs), 7.94–8.24 (7H, m), 13.02 (1H, bs)
化合物19		205.5–208.0		(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.39 (3H, d, J = 0.9 Hz), 6.00 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.7 Hz)
化合物20		169.0–173.0		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.09 (3H, s), 2.34 (3H, d, J = 0.9 Hz), 6.07 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.7 Hz), 11.28 (1H, bs), 11.76 (1H, bs)
化合物21				(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.63 (2H, qt, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.28–2.41 (5H, m), 6.07 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, s), 7.46 (1H, bd, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, bs), 11.25 (1H, bs), 11.78 (1H, bs)

【表4】

表1(続き)

化合物22			223.0-225.0	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.36 (3H, s), 6.08 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.1Hz), 7.48-7.68 (4H, m), 7.83 (1H, bs), 8.09 (2H, J = 8.5Hz), 11.57 (1H, bs), 12.21 (1H, bs)
化合物23				(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.34 (3H, d, J = 0.9Hz), 3.71 (2H, s), 6.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.10 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.75 (1H, bs)
化合物24			181.0-184.0	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.88 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.54 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.12 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.34 (3H, s), 4.31 (2H, d, J = 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.12 (1H, d, J = 0.8Hz), 7.47 (1H, bs), 7.77 (1H, bs), 8.30 (1H, t, J = 5.4Hz), 12.45 (1H, bs)
化合物25			217.5-219.0	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.34 (3H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.11 (1H, s), 7.42-7.59 (4H, m), 7.77 (1H, bs), 7.92 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.32 (1H, t, J = 5.4Hz), 12.51 (1H, bs)
化合物26			165.5-169.5	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.34 (3H, s), 3.42 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.31 (2H, d, J = 5.3Hz), 6.07 (2H, s), 6.85 (2H, J = 8.6Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.13 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.22 (2H, J = 8.6Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.53 (1H, t, J = 5.3Hz), 12.48 (1H, bs)
化合物27			155.5-157.5	(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.44 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.91 (2H, t, J = 5.9Hz), 3.18 (2H, t, J = 5.9Hz), 6.00 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.1, 1.7Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.7Hz)
化合物28			148.0-150.0	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.83 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.50 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.04 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.34 (3H, s), 2.79 (t, J = 7.3Hz), 3.42 (2H, td, J = 7.3, 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.10 (1H, s), 7.51 (1H, bd, J = 7.9Hz), 7.82 (1H, bs), 7.94 (1H, t, J = 5.4Hz), 12.29 (1H, bs)

【表5】

表1(続き)

化合物29				(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.90 (2H, tt, J = 6.4, 6.4Hz), 2.43 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.84–3.01 (4H, m), 5.99 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (1H, dd J = 8.1, 1.7Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.7Hz)
化合物30			134.5–138.5	(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0.96 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.69 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 1.80–1.94 (2H, m), 2.22 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.45 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.79 (t, J = 6.2Hz), 3.40 (2H, td, J = 6.2, 5.9Hz), 5.99 (2H, s), 6.03 (1H, bs), 6.72 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.39 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.55 (1H, bs)
化合物31				(200 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.82 (2H, tt, J = 7.7, 6.9Hz), 2.15 (6H, s), 2.28 (2H, t, J = 6.9Hz), 2.35 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.7Hz), 6.07 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.09 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.46 (1H, bd J = 8.1Hz), 7.75 (1H, bs), 12.33 (1H, bs)
化合物32				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.57 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 1.86 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.42 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.74–2.86 (4H, m), 6.00 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.1, 1.7Hz), 7.28 (1H, bs)
化合物33			132.0–133.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.83 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.38–1.58 (4H, m), 1.69 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.02 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.34 (3H, s), 2.65 (t, J = 7.5Hz), 3.07 (2H, td, J = 7.5, 5.4Hz), 6.06 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.09 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.50 (1H, bd, J = 8.2Hz), 7.77 (1H, t, J = 5.4Hz), 7.82 (1H, bs), 12.20 (1H, bs)
化合物34				(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.34 (3H, d, J = 0.9Hz), 6.08 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.21 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.7Hz)
化合物35			199.5–200.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.89 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.56 (2H, qt, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.34 (3H, s), 3.24 (2H, td, J = 7.3, 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.20 (1H, s), 7.45 (1H, bd, J = 8.2Hz), 7.58 (1H, bs), 8.42 (1H, t, J = 5.4Hz), 13.45 (1H, bs)

【表6】

表1(続き)

化合物36			222.0-222.5	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.36 (3H, s), 6.08 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.24 (1H, s), 7.37 (2H, dd, J = 7.5, 7.3Hz), 7.47 (1H, bd, J = 7.9Hz), 7.60 (1H, bs), 7.85 (2H, J = 7.5Hz), 10.26 (1H, bs), 13.68 (1H, bs)
化合物37				(200 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.39 (3H, d, J = 1.0Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.1Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.1Hz), 6.11 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.0Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.1, 1.5Hz), 7.51 (1H, bs)
化合物38			106.5-108.5	(200 MHz, CDCl3) δ ppm: 0.90 (3H, t J = 7.3Hz), 1.51 (2H, qt, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.43 (3H, d, J = 1.1Hz), 2.66 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.24 (2H, td, J = 7.3, 5.4Hz), 5.91 (1H, bs), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 1.1Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.1, 1.8Hz), 7.39 (1H, bs)
化合物39				(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.93 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.26-2.41 (5H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.4Hz), 6.06 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.10 (1H, s), 7.51 (1H, bd, J = 8.2Hz), 7.82 (1H, bs), 12.08 (1H, bs), 12.25 (1H, bs)
化合物40			75.0-79.0	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.84 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.40 (2H, qt, J = 7.3, 7.3Hz), 1.92 (2H, tt, J = 7.6, 7.6Hz), 2.15 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.34 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.00 (2H, td, J = 7.3, 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.10 (1H, s), 7.51 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.81 (1H, t, J = 5.4Hz), 7.83 (1H, bs), 12.24 (1H, bs)
化合物41				(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.82 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.53 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.28 (2H, t, J = 7.8Hz), 6.03 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.14 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.1, 1.7Hz)
化合物42				(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 0.91 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.51 (2H, qt, J = 7.3, 7.3Hz), 1.69-1.91 (4H, m), 2.27 (2H, t, J = 6.4Hz), 2.44 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.7Hz), 3.21 (2H, td, J = 7.3, 6.1Hz), 5.76 (1H, bs), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.33 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.43 (1H, bs)

【表7】

表1(続き)

化合物43				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.77–1.97 (4H, m), 2.43 (3H, d, J = 1.0Hz), 2.48 (2H, t, J = 6.3Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.1Hz), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 1.0Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.24–7.39 (3H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.67 (1H, bs)
化合物44		174.0–175.0		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.52–1.74 (4H, m), 2.17 (2H, t, J = 6.1Hz), 2.34 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 6.5Hz), 3.69 (3H, s), 4.18 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.07 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.8Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.09 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.51 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.83 (1H, bs), 8.25 (1H, t, J = 5.9Hz), 12.22 (1H, bs)
化合物45				(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.48–1.75 (4H, m), 2.09 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.34 (3H, d, J = 1.0Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.5Hz), 6.07 (2H, s), 6.72 (1H, bs), 6.99 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.0Hz), 7.26 (1H, bs), 7.50 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.7Hz), 12.21 (1H, bs)
化合物46				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.42 (3H, d, J = 1.0Hz), 4.08 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 1.0Hz), 7.11 (2H, dd, J = 8.8, 8.8Hz), 7.71 (2H, m)
化合物47				(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.88 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.54 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.13 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.33 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 5.4Hz), 7.13 (1H, s), 7.28 (2H, dd, J = 8.9, 8.9Hz), 8.04 (2H, m), 8.32 (1H, t, J = 5.4Hz), 12.58 (1H, bs)
化合物48				(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.35 (3H, d, J = 0.8 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.71 (1H, s), 12.95 (1H, s)
化合物49		>300		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.34 (3H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (1H, s), 7.42 (1H, brs), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (1H, brs), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.73 (1H, s), 12.82 (1H, brs)

【表8】

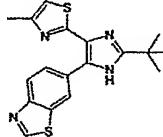
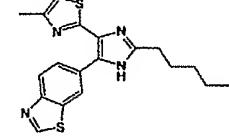
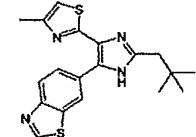
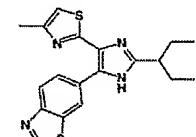
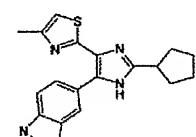
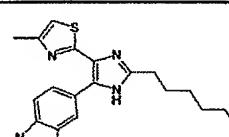
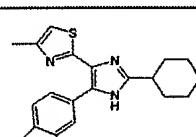
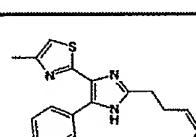
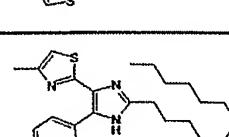
表1(続き)

化合物50			>300	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.34 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.44 (1H, brs), 8.00-8.20 (7H, m), 8.87 (1H, brs), 9.47 (1H, s), 13.15 (1H, brs)
化合物51			210.0-211.0	
化合物52			217.5-218.0	
化合物53		HCl	測定不能	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.40 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.04 (2H, q, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.84 (1H, m), 8.29 (1H, m), 8.61 (1H, m), 9.58 (1H, s)
化合物54			144.5-146.0	
化合物55			155.0-155.5	
化合物56			190.5-191.0	
化合物57			測定不能	(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39-1.51 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 1.1 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.7 Hz), 6.69 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.5, 0.5 Hz), 8.39 (1H, s), 9.03 (1H, s)
化合物58		HCl	212.0-214.5	

【0 2 3 4】

【表9】

表1(続き)

化合物59			239.5-240.5	
化合物60			測定不能	(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30-1.46 (4H, m), 1.74-1.87 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.8 Hz), 2.79 (2H, t, J = 7.8 Hz), 6.69 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 9.03 (1H, s)
化合物61		HCl	測定不能	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.05 (9H, s), 2.45 (3H, s), 2.91 (2H, s), 7.36 (1H, s), 7.85 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.62 (1H, s), 9.59 (1H, s)
化合物62		HCl	207.0-212.0	
化合物63			180.5-182.0	
化合物64			129.0-130.5	
化合物65			195.0-196.5	
化合物66		HCl	測定不能	(200 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.87 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.01 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.59 (2H, m), 3.05 (2H, m), 5.34-5.50 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.58 (1H, s)
化合物67		HCl	測定不能	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.84 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.23 (18H, m), 1.82 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.6 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.84 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.58 (1H, s)

【0235】

【表10】

表1(続き)

化合物68			測定不能	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.40 (3H, d, J = 0.9 Hz), 7.21 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.50 (2H, brs), 7.78 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.54 (1H, s)
化合物69				(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.12 (3H, s), 2.33 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.10-8.13 (2H, m), 8.83 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 11.37 (1H, brs), 12.03 (1H, brs)
化合物70		2HCl	229.0-233.0	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.37 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.16-4.25 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.60 (3H, br), 8.90 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.47 (1H, s)
化合物71				(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.49 (9H, s), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.43 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.29 (1H, brs), 6.76 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (1H, brs), 9.04 (1H, s)
化合物72				(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.44 (3H, d, J = 0.8 Hz), 5.08 (2H, s), 6.74 (1H, brs), 7.71-7.94 (6H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.03 (1H, s)
化合物73				(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.20-1.59 (13H, m), 2.34 (3H, s), 3.29 (2H, brs), 4.46 (2H, brs), 7.14 (1H, s), 8.02-8.18 (2H, m), 8.86 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.73 (1H, brs)
化合物74		2HCl	測定不能	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.31-1.45 (2H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 2.38 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.00-3.15 (2H, m), 4.32-4.41 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.7, 0.6 Hz), 8.94 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.49 (1H, s), 9.69 (2H, brs)
化合物75			gum	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35-1.47 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.34 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.44-2.71 (6H, m), 6.06 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.6 Hz)
化合物76		2MeSO3H	118.5-128.5	

【0236】

【表 1 1】

表1(続き)

化合物77			199.5-200.5	(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.76-2.17 (4H, m), 2.45 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.72-2.85 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.20-3.32 (2H, m), 6.68 (1H, brs), 7.85 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.5, 0.3 Hz), 8.32 (1H, br), 9.03 (1H, s)
化合物78				(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.67-2.17 (4H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.76-3.09 (3H, m), 4.13-4.33 (2H, m), 6.68 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, s), 9.02 (1H, s)
化合物79				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.63-2.23 (8H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.94 (1H, m), 3.96-4.00 (4H, m), 6.67 (1H, brs), 7.86 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.31 (1H, brs), 9.03 (1H, s), 10.01 (1H, brs)
化合物80			207.5-208.5	
化合物81		HCl	測定不能	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.82-0.96 (3H, m), 1.25-1.49 (4H, m), 1.70-2.09 (2H, m), 2.33-2.48 (3H, m), 2.90-3.29 (2H, m), 3.51 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.7 Hz), 9.58 (1H, s)
化合物82			222.0-223.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.34 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.53 (2H, s), 5.50 (1H, brs), 7.15 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.05-8.18 (2H, m), 8.87 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.80 (1H, br)
化合物83			204.5-205.0	
化合物84				(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.95-2.05 (2H, m), 2.34 (3H, d, J = 0.6 Hz), 2.74-2.81 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.72 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.85-6.91 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.23-7.29 (2H, m), 8.10-8.15 (2H, m), 8.90 (1H, s), 9.42 (1H, s), 12.51 (1H, s)
化合物85				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.21 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.38 (3H, s), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.12-4.17 (2H, m), 6.75 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.03 (1H, s)

【表12】

表1(続表)

化合物86			(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.86–1.97 (2H, m), 2.37 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.00 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 0.3 Hz), 8.77 (1H, s), 9.47 (1H, s)
化合物87		測定不能	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.58 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.24 (3H, s), 3.37 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.58 (1H, s)
化合物88		257.0–259.5	(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.28 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.65 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.72–7.93 (4H, m), 8.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.09 (1H, s)
化合物89		183.0–184.5	(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.36 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.52 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 1.6, 0.5 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.4, 0.5 Hz), 9.10 (1H, s)
化合物90		212.5–213.5	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.47–1.63 (2H, m), 2.09–2.18 (5H, m), 3.47 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.5, 0.5 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 1.7, 0.5 Hz), 8.46 (1H, brt, J = 5.6 Hz), 9.49 (1H, s)
化合物91			(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.31 and 2.46 (3H, 2d, J = 0.9 Hz), 4.96, 4.97, 5.27 and 5.61 (4H, 4s), 6.61–8.29 (13H, m), 8.94 and 9.04 (1H, 2s)
化合物92			(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.37 and 2.50 (3H, 2d, J = 0.9 Hz), 3.90 and 3.93 (2H, 2s), 5.12 and 5.50 (2H, 2s), 6.60–8.27 (9H, m), 8.97 and 9.07 (1H, 2s)
化合物93			(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 0.88–0.98 (3H, m), 1.54–1.73 (2H, m), 2.08–2.20 (2H, m), 2.39 and 2.50 (3H, 2d, J = 0.9 Hz), 4.49–4.57 (2H, m), 5.15 and 5.51 (2H, 2s), 6.29–8.26 (10H, m), 8.98 and 9.07 (1H, 2s)
化合物94			(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 0.71–0.94 (3H, m), 1.34–1.98 (4H, m), 2.38 and 2.46 (3H, 2d, J = 1.1 Hz), 2.90–2.98 (3H, m), 4.83 (2H, s), 5.22 and 5.55 (2H, 2s), 6.60–8.29 (9H, m), 8.97 and 9.05 (1H, 2s)

【表13】

表1(続き)

化合物95			175.0-175.5	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.87-0.98 (3H, m), 1.48-1.67 (2H, m), 2.26-2.44 (5H, m), 2.90 and 3.07 (3H, 2s), 4.63 (2H, s), 7.15 (1H, m), 8.03-8.19 (2H, m), 8.84 (1H, m), 9.44 (1H, d, J = 1.2 Hz), 12.67 and 12.84 (1H, 2br)
化合物96			209.5-210.5	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.90-2.05 (2H, m), 2.25-2.33 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.50 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.08 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.81 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.82 (1H, br)
化合物97				(200 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 5.03 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, brs), 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.16-7.40 (2H, m), 7.72-7.91 (4H, m)
化合物98				(200 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.32 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.25 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.83-7.97 (6H, m)
化合物99				(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.30 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.86 (2H, s), 6.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83-7.97 (4H, m), 9.64 (1H, s), 12.43 (1H, s)
化合物100				(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.33 (3H, d, J = 0.8 Hz), 3.84 (2H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.75-7.91 (2H, m)
化合物101			135.5-136.5	
化合物102				(200 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.38 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.71 (1H, br), 6.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.50 (7H, m), 7.68-7.80 (2H, m), 7.81-7.93 (2H, m)
化合物103				(200 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.42 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.90 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15-7.48 (6H, m), 7.71 (1H, s)

【表14】

表1(続き)

化合物104			176.0-177.0	(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.66 (2H, qt, J = 7.5 Hz), 2.21 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.43 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.91 (3H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.19 (2H, s), 6.67 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.13-7.48 (6H, m), 7.85 (1H, s)
化合物105			190.0-191.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.47-1.64 (2H, m), 2.14 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.34 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.34 (1H, t, J = 5.1 Hz), 8.85 (1H, s), 9.43 (1H, s), 12.72 (1H, s)
化合物106			測定不能	(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0.79 (2H, m), 1.01 (2H, m), 1.44 (1H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.55 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.75 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.99 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.49 (1H, brs), 9.03 (1H, s)
化合物107			160.0-160.5	
化合物108			199.0-200.0	
化合物109			229.0-229.5	
化合物110			172.5-173.5	
化合物111			212.5-213.5	
化合物112			156.5-161.0	

【表15】

表1(続き)

化合物113			測定不能	(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.21-1.90 (10H, m), 2.17 (1H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.53 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.54 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (1H, brs), 9.03 (1H, s)
化合物114			211.5-212.5	
化合物115			150.0-150.5	
化合物116			200.5-205.5	
化合物117			204.0-205.5	
化合物118			200.5-203.5	
化合物119				(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.36 (9H, s), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.88 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.10 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.51 (1H, s), 9.02 (1H, s)
化合物120			214.5-215.0	
化合物121				(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.36 (9H, s), 2.42 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.85 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.59 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.55 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.57 (1H, s), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.02 (1H, s)

【0241】

【表16】

表1(続き)

化合物122			215.0-218.5	
化合物123			134.0-135.5	
化合物124			223.5-224.0	
化合物125			186.5-190.0	
化合物126			193.0-194.0	
化合物127			154.5-155.5	
化合物128			174.0-175.0	
化合物129			197.0-197.5	
化合物130			185.0-185.5	

【0242】

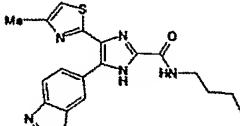
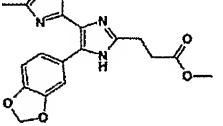
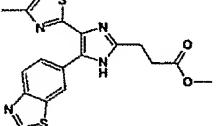
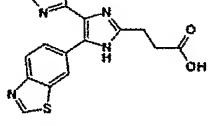
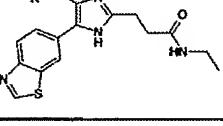
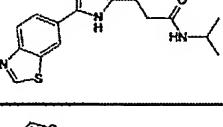
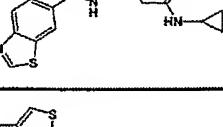
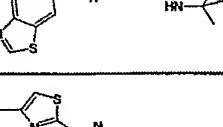
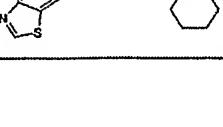
【表17】

表1(続き)

化合物131			185.0-185.5	
化合物132				(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.42 (3H, d, J = 0.7 Hz), 3.22 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.00 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.69-7.87 (4H, m)
化合物133			測定不能	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.26 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.45 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.03-3.14 (2H, m), 3.73-3.85 (2H, m), 6.34 (1H, br), 6.75 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.60 (1H, br), 9.03 (1H, s)
化合物134			測定不能	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.80-2.01 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.46 (3H, d, J = 1.3 Hz), 2.80-2.93 (2H, m), 3.35-3.51 (2H, m), 5.96 (1H, brs), 6.76 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.01 (1H, s)
化合物135				(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.05-2.10 (2H, m), 2.32 (3H, d, J = 0.8 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.06 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.77-7.84 (5H, m), 12.19 (1H, s)
化合物136				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.81-1.83 (4H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.87 (2H, m), 3.78 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.01 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21-7.24 (2H, m), 7.69-7.86 (4H, m)
化合物137				(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.34 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.09 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.22 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, m), 13.73 (1H, brs)
化合物138			238.5-239.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.31 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.24 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.74 (1H, s), 9.48 (1H, s), 14.02 (1H, s)
化合物139			測定不能	(200 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.32 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.00-8.18 (2H, m), 8.82 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.40 (1H, s)

【表18】

表1(続き)

化合物140			209.5-212.5	
化合物141				(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.79-2.86 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.74 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.70 (1H, brs), 6.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.17-7.40 (2H, m)
化合物142			168.5-170.5	
化合物143		測定不能		(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.38 (3H, s), 2.83 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.22 (1H, s), 7.97 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.75 (1H, s), 9.49 (1H, s)
化合物144			208.0-209.0	
化合物145			217.5-218.0	
化合物146			196.5-197.0	
化合物147			201.5-202.0	
化合物148			179.0-180.0	

【0244】

【表19】

表1(続き)

化合物149			163.5-164.0	
化合物150			78.5-82.5	
化合物151			114.0-119.0	
化合物152			171.0-173.0	
化合物153			188.0-189.0	
化合物154			測定不能	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.32-2.08 (6H, m), 2.14 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.69-2.99 (8H, m), 3.66 (1H, m), 4.25 (1H, m), 7.13 (1H, s), 8.06-8.17 (2H, m), 8.91 (1H, s), 9.43 (1H, s), 12.51 (1H, s)
化合物155			201.0-201.5	
化合物156			測定不能	(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.23 and 2.25 (6H, 2s), 2.44 (5H, m), 2.80 and 2.86 (2H, m), 3.00 and 3.03 (3H, 2s), 3.18 (2H, m), 3.39 and 3.55 (2H, m), 6.70 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 and 8.75 (1H, m), 9.01 (1H, s), 10.95 (1H, m)
化合物157			164.5-166.0	

【表20】

表1(続き)

化合物158			169.5-172.0	
化合物159			測定不能	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.34 (9H, m), 2.59 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.53 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.89 (1H, m), 8.13 (2H, m), 8.92 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.54 (1H, s)
化合物160			測定不能	(200 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.44 (3H, s), 2.84 (2H, s), 3.01 and 3.07 (3H, 2s), 3.17 (2H, m), 3.30 and 3.32 (3H, 2s), 3.50-3.65 (4H, m), 6.74 (1H, s), 7.90 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.61 (1H, brs), 9.01 (1H, s)
化合物161			216.5-218.0	
化合物162			測定不能	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.34 (3H, s), 2.83 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.46-3.58 (8H, m), 7.13 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.10 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.88 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.55 (1H, s)
化合物163			199.0-199.5	
化合物164			144.5-145.0	
化合物165				(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.09-2.14 (2H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.43-2.49 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.09 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, m)
化合物166		HCl	測定不能	(200 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.99-2.18 (2H, m), 2.31 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.77-2.97 (5H, m), 6.22 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.56 (1H, brs), 9.01 (1H, s)

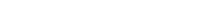
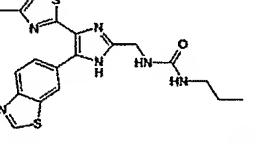
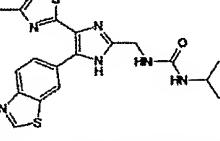
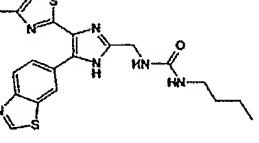
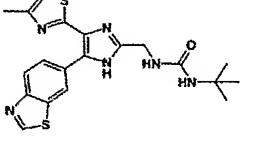
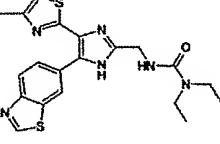
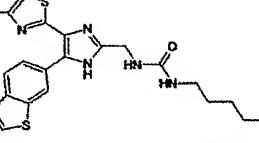
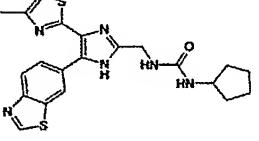
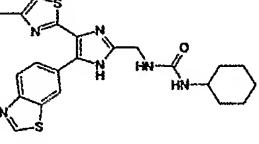
【表21】

表1(続き)

化合物167			158.0-159.0	
化合物168				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.70-1.91 (4H, m), 2.40 (2H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.72 (1H, brs), 7.90 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.02 (1H, s)
化合物169				(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.52-1.65 (2H, m), 1.76-1.89 (2H, m), 2.30 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.33 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.56 (1H, s)
化合物170			測定不能	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.52-1.79 (4H, m), 2.11 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.34 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.72 (1H, brs), 7.13 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.27 (1H, brs), 8.12 (2H, brs), 8.90 (1H, brs), 9.42 (1H, s), 12.51 (1H, brs)
化合物171			測定不能	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.82 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39 (2H, m), 1.55-1.73 (4H, m), 2.12 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.33 (3H, s), 2.69 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.99 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.77 (1H, brt, J = 5.6 Hz), 8.13 (2H, m), 8.90 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.49 (1H, brs)
化合物172			105.0-117.5	
化合物173			140.0-140.5	
化合物174				(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.35 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.30 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.69 (2H, s), 6.47 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.05 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.82 (1H, s), 9.44 (1H, s)
化合物175			189.0-191.0	

【表22】

表1(統合)

表1(待测)				
化合物176			测定不能	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.94 (6H, s), 4.51 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.39 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.02 (1H, s)
化合物177			179.5-182.0	
化合物178			178.5-180.0	
化合物179			190.5-191.5	
化合物180			测定不能	(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.31 (9H, s), 2.41 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.43 (2H, brs), 4.93 (1H, brs), 6.01 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.02 (1H, s)
化合物181			222.5-223.0	
化合物182			199.0-201.0	
化合物183			185.5-188.0	
化合物184			测定不能	(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.05-1.84 (10H, m), 2.39 (3H, d, J = 0.8 Hz), 3.47 (1H, m), 4.60 (2H, brs), 5.39 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.84 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 1.7 Hz), 9.05 (1H, s)

【表23】

表1(続き)

化合物185			205.5-206.0	
化合物186			207.0-209.0	
化合物187			183.0-184.0	
化合物188			202.0-204.0(dec.)	
化合物189			200.5-201.0	
化合物190			180.0-181.0	
化合物191			測定不能	(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.50 (1H, t, J = 2.5 Hz), 4.50 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.74 (2H, d, J = 2.5 Hz), 5.79 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.75 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.04 (1H, s)
化合物192			174.0-175.0	
化合物193			161.0-162.0	

【0249】

【表24】

表1(続き)

化合物194			142.5-144.0	
化合物195			177.5-178.5	
化合物196			170.5-171.5	
化合物197			232.0-233.0	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.34 (3H, s), 3.60-3.68 (2H, m), 4.28-4.36 (2H, m), 4.49 (2H, s), 7.16 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.08 (1H, br), 8.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.83 (1H, br), 9.44 (1H, s), 12.93 (1H, br)
化合物198			144.0-145.0	(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.34 (3H, s), 2.99-3.12 (2H, m), 5.04 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.34 (1H, brt, J = 5.7 Hz), 8.03-8.20 (2H, m), 8.90 (1H, brs), 9.45 (1H, s), 13.06 (1H, brs)
化合物199			181.5-182.0	
化合物200			測定不能	(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.07 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.89 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.08 (2H, m), 4.44 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.47 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.83 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.45 (1H, brs), 9.04 (1H, s)
化合物201			145.0-146.0	(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.58-1.71 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.44-2.50 (2H, m), 2.95-3.11 (4H, m), 6.72 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.48 (1H, br), 9.03 (1H, s)
化合物202			248.0-251.0 (dec.)	

【表25】

表1(続き)

化合物203			131.5-132.5	
化合物204			134.5-135.5	(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.51 (3H, d, J = 0.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 1.7, 0.6 Hz), 9.23 (1H, s)
化合物205				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.53 (3H, d, J = 0.8 Hz), 6.77-6.84 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.80-7.87 (2H, m)
化合物206			75.0-77.0	
化合物207				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.09 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 3.0 Hz)
化合物208				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.11 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47-7.54 (2H, m), 7.72 (1H, s)
化合物209				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.87 (2H, qd, J = 7.6, 0.8 Hz), 6.09 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, t, J = 0.8 Hz), 7.49-7.53 (2H, m)
化合物210				(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.76 (3H, s), 6.08 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 8.23 (1H, s)
化合物211				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.69 (3H, s), 6.11 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J = 8.1, 0.5 Hz), 7.50-7.58 (2H, m), 8.65 (1H, s)

【表26】

表1(続き)

化合物212				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.65 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.19 (1H, m), 6.09 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 8.33 (1H, s)
化合物213				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2.54 (3H, d, J = 0.9 Hz), 5.95–5.99 (2H, m), 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.78 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 0.9 Hz)
化合物214				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.54 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.80 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.88 (2H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz)
化合物215				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.55 (3H, d, J = 0.9 Hz), 6.99 (1H, s), 7.34 (1H, q, J = 0.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.7 Hz), 9.04 (1H, s)
化合物216		116.0–117.0		(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.51 (3H, d, J = 0.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.07 (1H, s)
化合物217		111.5–112.0		
化合物218				(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.49 (3H, d, J = 0.9 Hz), 5.72 (1H, br), 6.73–6.88 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.39–7.48 (2H, m)
化合物219		82.0–83.0		
化合物220				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.02 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 3.4 Hz),

【表27】

表1(続き)

化合物221				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.02 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.23 (1H, s)
化合物222				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.84 (2H, qd, J = 7.5, 0.9 Hz), 6.01 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J = 8.1, 0.3 Hz), 6.91 (1H, t, J = 0.9 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 1.7, 0.3 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz)
化合物223				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.73 (3H, s), 5.99 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.32 (1H, s)
化合物224				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.75 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.76 (1H, s)
化合物225				(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.67 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.86 (1H, m), 5.16 (1H, m), 5.99 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.44 (1H, s)

【0253】

試験例1 [Smad2/3リン酸化阻害活性試験]

A549細胞を、プレートに播種し、10%FBSを添加したHam's F-12培地中に、一晩培養した。化合物添加又は無添加の同培地と培地交換し、2時間培養を行った後、TGF- β 1を終濃度1 ng/mLとなるように添加し、さらに1時間培養を行った。培養終了時、培地を除去し、PBSで細胞を洗浄後、RIPA溶液を用いて細胞を溶解した。細胞溶解液を、抗Smad2/3抗体を用いて免疫沈降した後、ウエスタンプロット解析を行った。一次抗体としてラビット抗リン酸化セリン抗体を、二次抗体としてHRP標識した抗ラビットIgG抗体を、また検出用試薬としてECL Western blotting detection reagentsを用い、Lumi-Imager F1 (Roche Diagnostics) 等を用いて発光量を測定した。

【0254】

上記方法によってTGF- β 1刺激によるSmad2/3リン酸化に対する化合物の阻害活性を測定し、IC50値を算出した。

その結果を表2に示した。

【0255】

【表28】

表2

化合物番号	IC50 (nM)	化合物番号	IC50 (nM)
化合物50	80	化合物129	107
化合物52	24	化合物171	89
化合物57	45	化合物175	126
化合物68	31	化合物176	77
化合物80	89	化合物186	38
化合物81	52	化合物191	31
化合物83	99	化合物197	92
化合物87	38	化合物198	93
化合物105	32	化合物199	70
化合物124	67	化合物201	42

【0256】

試験例2 [毛包細胞増殖試験]

毛包細胞は、荒瀬らの方法 (Araseら, J Dermatol sci 2, 66-70 (1991)) に従い、ヒト抜毛髪から分離し、KGM-2 (Clonetics) を用いて培養した。

毛包細胞を24穴プレートに播種して一晩培養後、化合物添加又は無添加の培地と交換し、2時間培養した。TGF- β 1を終濃度0.1 ng/mLとなるように培地に添加し、さらに72時間培養を行った後、培養終了時の細胞数をAlamar blue (和光純薬) を用いて測定した。即ち、培養終了2時間前に培地の1/10量のAlamar blue試薬を培地に添加し、培養終了時、培地の蛍光強度 (Ex: 544 nm, Em: 590 nm) を測定した。

その結果、ALK5阻害活性を有する化合物が、TGF- β 1による毛包細胞の増殖抑制を完全に回復させる作用を有することが明らかになった。

【産業上の利用可能性】

【0257】

本発明の化合物は、ヒト及び動物におけるTGF- β のI型受容体であるALK5が関わる疾患、例えば抗脱毛症薬及び糖尿病性腎症治療薬として有用である。

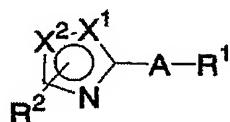
【書類名】要約書

【要約】

【課題】本発明は、TGF- β のI型受容体であるALK5を阻害する物質の提供及び新規な作用に基づく発毛剤又は育毛剤を提供すること。

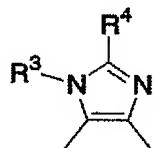
【解決手段】式

【化1】



(式中、X¹及びX²は相異なって硫黄原子又は炭素原子を表し、R¹はフェニル基；置換されたフェニル基；複素芳香環と縮合したフェニル基；ピリジル基；又は複素芳香環と縮合したピリジル基を示し、R²は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、炭素原子数1～6個のアルカノイル基又は炭素原子数1～5個のヒドロキシアルキル基を示し、Aは式

【化2】



で示される基を示す。)で表されるチアゾリルイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩、及びこれらを有効成分とするALK5阻害剤、脱毛症治療剤又は育毛剤。

【選択図】なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2004-344307
受付番号	50402034137
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0092
作成日	平成16年11月30日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年11月29日

特願 2004-344307

出願人履歴情報

識別番号 [000002819]

1. 変更年月日 1990年 8月22日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都豊島区高田3丁目24番1号
氏名 大正製薬株式会社